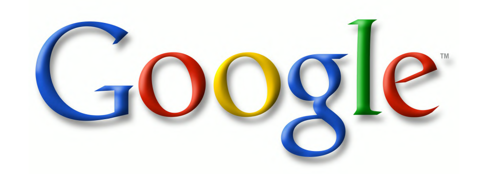
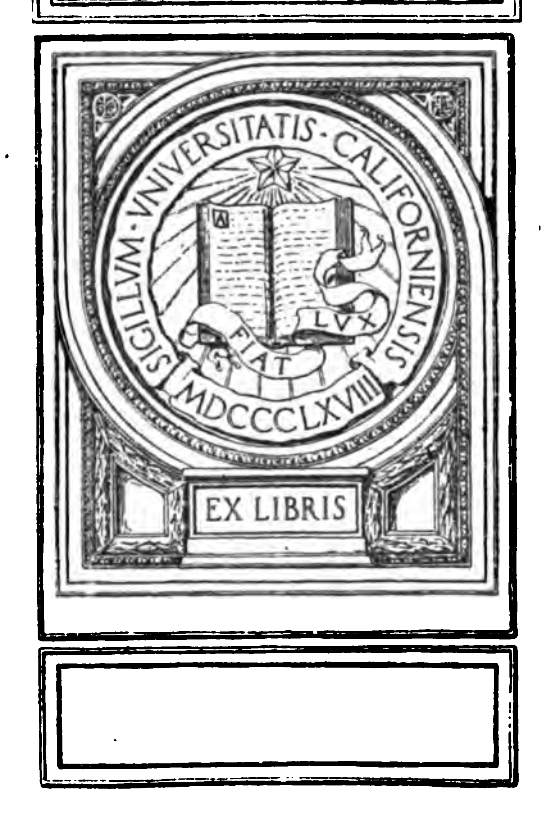
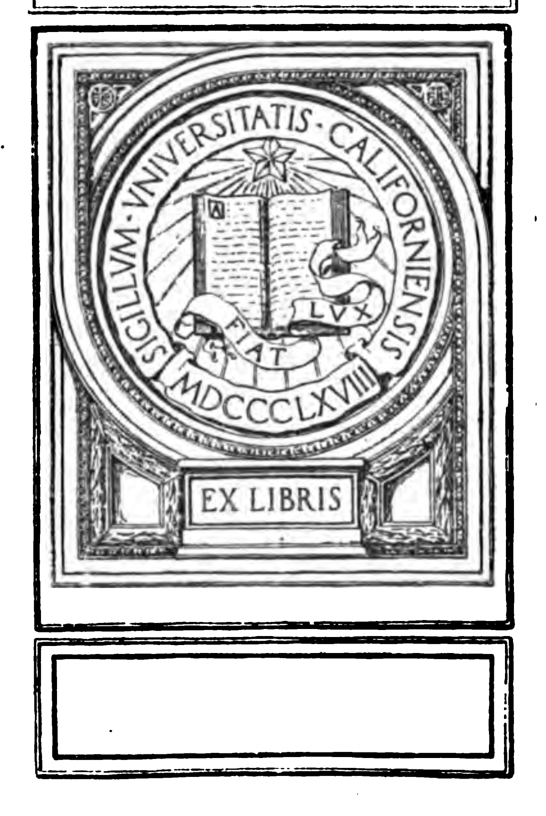





SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


SIGILLVM·VNIVERSITATIS·CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

DRITTER BAND.
MIT 15 TAFELN UND 9 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1906.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.

Heft 1: Ausgegeben am 4. April 1906.

Heft 2: Ausgegeben am 21. Juli 1906.

Heft 3: Ausgegeben am 13. November 1906.

I.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie
in Prag.

Zur Erklärung der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole des Säugethierherzens.

Von

Dr. J. Rihl.
Assistent des Institutes.

(Hierzu Tafel I u. II.)

Litteratur.

Die Thatsache der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole[1]) wurde zuerst von O. Langendorff an der Kammer des Froschherzens nach Extracontractionen, die durch elektrische Reize ausgelöst wurden, festgestellt.

Langendorff hält in seiner ersten Mittheilung über diesen Gegenstand,[2]) in der er die der Extrasystole folgende Pause auf eine Reizung herzhemmender Mechanismen zurückführt, zwei Erklärungen der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole für möglich.

Die eine Erklärung geht dahin, dass der Herzmuskel in der Herzpause Zeit habe, sich nicht nur von der ihm abgezwungenen besonderen Zusammenziehung zu erholen, sondern sogar einen Erregbarkeitszustand zu erreichen, der den früheren übertreffe.

Die andere bezieht sich auf die Existenz pulsverstärkender Vagusfasern und deutet die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole durch eine Mitreizung von Verstärkungsfasern, deren Einfluss erst nach dem Aufhören der Hemmungswirkung zur Geltung käme.

Im Jahre 1888 stellt Mac William[3]) durch Untersuchungen am Säugethierherzen fest, dass eine Verlangsamung der Schlagfolge, die

---

1) Bezüglich dieser Bezeichnung für die der Extrasystole folgende Systole s. S. 5.

2) O. Langendorff, Ueber elektrische Reizung des Herzens. Arch. f. Physiologie. 1885. S. 284.

3) Mac William, On the rhythm of the mammalian heart. Am. Journal of Physiology. 1888. Vol. IX. p. 167.

nicht mit einem die Contraction abschwächenden Einfluss einher geht, eine Zunahme der Grösse der Contractionen bedingt, und erklärt die Vergrösserung einer nach einer compensatorischen Pause folgenden Systole durch die Contractilitätszunahme während dieser Pause.

Betrachtet man jedoch die Curve, auf die er sich bezieht, so muss man es als sehr fraglich bezeichnen, ob die vorliegende Pause, so wie er es meint, als eine nach einer künstlich hervorgerufenen Tachycardie aufgetretene compensatorische Pause aufzufassen ist.

Die Tachycardie, welche an der Curve zu sehen ist, wurde ausgelöst durch Erwärmung der Hohlvenen; es ist schon infolge des allmählichen Auftretens dieser Tachycardie wahrscheinlich, dass es sich hier um keine extrasystolische Tachycardie, sondern um eine durch die erhöhte Frequenz der Ursprungsreize bedingte auriculäre Tachycardie handelte, und dass die zwei an der Curve vorhandenen Pausen durch Ventrikelausfall zu Stande kamen.

Gley[1]) beschreibt 1889 Verlängerung der Systole, Verkürzung der nächsten Diastole und Verstärkung der nächsten zwei bis drei Systolen als Wirkung eines elektrischen Reizes am natürlich durchströmten Säugethierherzen. Soweit wir aus seinen Curven ersehen, handelt es sich um eingeschobene ventriculäre Extrasystolen und Vergrösserung der der postextrasystolischen Systole folgenden Systolen. Wie diese Curven zu deuten sind, geht aus der Besprechung unserer diesbezüglichen Curven hervor (s. S. 13).

In einer Abhandlung „Untersuchungen über die Ursache der Rhythmicität der Herzbewegungen" erklärt Kaiser[2]) am Froschherzen die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole dadurch, dass infolge der stärkeren Füllung des Vorhofes während der der Extrasystole folgenden Pause die Ventrikelcurve auf einem höheren Niveau anhebt als sonst. Da er Vergrösserung der postextrasystolischen Systole jedoch gleichfalls am leer schlagenden Froschventrikel hatte beobachten können, so glaubt er, dass „mit den oben angeführten Ursachen dieser Erscheinung am blutdurchströmten Herzen eine Art positive Nachwirkung" concurrirt, „welche als Folge der während der Pause gewonnenen höheren Erregbarkeit der Ganglien oder Muskeln aufzufassen wäre."

Zehn Jahre nach seiner ersten Mittheilung beschreibt Langendorff[3]) die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole am überlebenden Säugethierherzen und legt schon hier seine im Jahre 1898 ausführlicher dargestellte Auffassung von dem Zustandekommen der postextrasystolischen Systole dar.

Botazzi[4]) konnte die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole,

---

1) E. Gley, Recherches sur la loi de l'inexcitabilité périodique du coeur chez les mammifères. Arch. de physiol. 1889. p. 499.

2) Zeitschrift für Biologie. 1892. Bd. 29. S. 216.

3) O. Langendorff, Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Pflüger's Archiv. 1895. Bd. 61. S. 318.

4) Botazzi, Ueber die postcompensatorische Systole. Centralbl. f. Phys. 1896. Bd. X. No. 14. S. 401.

für die er die Bezeichnung postcompensatorische Systole einführt, an der Kammer von embryonalen Hühnerherzen sehen, mochte die Extracontraction ausgelöst sein wie immer, sowie an Krötenherzen, bei letzteren jedoch nur infolge einer Sinus- oder Atrienreizung.

Die Ursache der letzteren Erscheinung verlegt er in eine unvermeidliche gleichzeitige Reizung der Vagusäste. „Diese Nervenreizung bewirkt in der That unter anderem und hauptsächlich eine grössere Thätigkeit der chemischen Integrationsvorgänge innerhalb der Herzmuskelzellen; dieses übermässigen Anabolismus nothwendige Folge muss das Freiwerden einer entsprechenden Energiemenge vom Herzen aus, d. h. eine stärkere Systole sein.“

„Was nun am erwachsenen Herzen durch Reizung der intracardialen Vagusäste bewirkt wird, ergiebt sich spontan am embryonalen Herzen wegen der allen embryonalen Geweben gemeinen Eigenschaft, Assimilationsthätigkeit als Dissimilationsvorgänge darzubieten.“

Im Jahre 1897 beschreiben A. R. Cushny und S. A. Matthews[1]) die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole an der Kammer des blutdurchströmten Säugethierherzens.

Sie beziehen sie wesentlich auf die Wirkung der der postextrasystolischen Systole vorangehenden Pause, indem sie die compensatorische Pause als eine Verlängerung der diastolischen Pause auffassen, in welcher Reizbarkeit und Contractilität weiter an Grösse zunehmen. Aber auch der Grad der Vorzeitigkeit hat nach ihrer Ansicht — ganz abgesehen davon, dass bei ventriculären Extrasystolen derselbe die Länge der Pause bestimmt — insofern einen Einfluss auf die Grösse der postextrasystolischen Systole, als die Contractilität nach einer Extrasystole umso langsamer zunimmt, je vorzeitiger diese war.

Cushny und Matthews konnten die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole auch am Vorhof beobachten.

In einer Mittheilung aus dem Jahre 1898 zeigt Langendorff[2]) selbst die Unhaltbarkeit seiner im Jahre 1885 gegebenen Erklärungen und der Erklärung Botazzi's und leitet, wie schon in seiner Mittheilung aus dem Jahre 1895, die Grösse der postextrasystolischen Systole „aus der Neigung und Fähigkeit des Herzens“ ab, „trotz vorübergehender Störungen seine Arbeitsleistung constant zu erhalten“; er bezieht sich hierbei auf die aus seinen Curven ersichtliche Thatsache, „dass, je kleiner die Extrazusammenziehung, je grösser also ihr Höhenausfall, umso grösser die der Pause folgende Systole, also ihr Höhenüberschuss ist.“

An der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole ist nach Langendorff „nicht die Pause Schuld, sondern die abortive künstlich herbeigeführte Systole.“

Langendorff nennt entsprechend seiner Anschauung, dass die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole nur eine Compensation der

---

1) On the effects of electrical stimulation of the mammalian heart. Am. Journ. of physiology. 1897. Vol. XXI. p. 213.

2) O. Langendorff, Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Pflüger's Archiv. 1898. Bd. 70. S. 473.

Verkleinerung der vorausgehenden Extrasystole darstellt, dieselbe compensatorische Systole.

In derselben Mittheilung bringt Langendorff auch Belege für das Vorkommen der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole am Vorhofe, sowie für das Auftreten dieser Erscheinung nach spontanen Rhythmusstörungen.

Aus noch späteren Ausführungen Langendorff's[1]) geht aber hervor, dass er der Pause doch eine gewisse Bedeutung zuerkennt; so schreibt er in den Ergebnissen der Physiologie:

„Wenn ein regelmässig schlagendes Herz in gleichen Zeiten gleiche Energiemengen freimacht, der jedesmal disponible Energievorrath aber durch jede Systole aufgezehrt wird, um in der Zwischenzeit sich wieder herzustellen, so muss durch eine künstlich herbeigeführte Extrasystole ein Energiequantum aufgebraucht werden, das umso kleiner ist, je näher jene der vorangegangenen spontanen Systole ist. Da die jetzt folgende Pause länger ist, als sie ohne die Extrazuckung gewesen wäre, wird ein grösserer Energievorrath aufgespeichert werden müssen als normaler Weise; wird er bei der nächsten Systole wieder vollständig entladen, so wird diese demgemäss grösser ausfallen müssen, umso grösser je kleiner die Extrasystole und je länger die Pause ist."

F. B. Hofmann[2]) äussert sich in seiner Arbeit „Ueber die Aenderungen des Contractionsablaufes am Ventrikel und Vorhofe des Froschherzens bei Frequenzänderungen und im hypodynamen Zustand" über das Zustandekommen der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole folgendermaassen:

„Infolge des rascheren Ablaufes der Extrasystole und des Wegfalles der nächsten spontanen Contraction ist die darauffolgende Pause beträchtlich länger als die zwischen zwei spontanen Schlägen, folglich ist die nächste Contraction nicht bloss höher, sondern sie dauert auch länger als die vorhergehenden spontanen Contractionen."

F. B. Hofmann bezieht sich so lediglich auf die Pause. Die Verkleinerung spielt bei seiner Erklärung nur insofern mit, als der raschere Ablauf der verkleinerten Extrasystole zur Verlängerung der ihr folgenden Pause mit beiträgt.

Woodworth[3]) beschäftigt sich am Froschherzen und an der künstlich durchströmten Hunde-Herzspitze in sehr eingehender Weise mit der Grösse der postextrasystolischen Systole.

Das wesentlichste Ergebniss seiner Untersuchungen ist, dass er an der Hunde-Herzspitze einen stimulirenden Effect der Extrasystole feststellen konnte, dessen Grösse abhängig ist von dem Grade der Vorzeitigkeit der Extrasystole.

---

1) O. Langendorff, Herzmuskel und intracardiale Innervation. Ergebn. d. Phys. 1902. I. Jahrg. II. Ath. S. 296.

2) Pflüger's Arch. 1901. Bd. 84. 149. S. 149.

3) R. S. Woodworth, Maximal contraction, „staircase" contraction, refractory period and compensatory pause, of the heart. Am. Journal of physiol. 1903. Vol. VIII. p. 213.

Am Froschherzen konnte Woodworth diesen Effect der Extrasystole nicht sehen.[1])

Wir werden bei Besprechung der Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen noch auf die Mittheilung Woodworth's zurückkommen.

H. E. Hering[2]) schlägt bei der Besprechung der Bezeichnungsweise extrasystolischer Unregelmässigkeiten vor, sich des Ausdruckes „postextrasystolische Systole" zu bedienen, da oft weder die der Extrasystole folgende Pause noch die ihr folgende Systole compensatorisch ist.

Eigene Untersuchungen.

Der vorliegenden Untersuchung liegt ein grosses Curvenmaterial zu Grunde, das im Laufe einiger Jahre bei verschiedenen im Institute vorgenommenen Versuchen am Säugethierherzen gewonnen wurde.

Zu den Versuchen wurden grösstentheils Hunde, ferner Kaninchen und Katzen verwendet.

Ein Theil der Versuche wurde an Herzen, die nach Langendorff isolirt[3]) und mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmt waren, ein anderer an nach H. E. Hering isolirten Herzen, ein dritter an nichtisolirten Herzen ausgeführt.

Die Erklärung der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole durch eine Verlängerung der vorangehenden Pause ist nicht in allen Fällen möglich.

Unsere Curven lassen erkennen, dass eine Vergrösserung der postextrasystolischen Systole auch in solchen Fällen auftritt, in denen

1. die Extraperiode die Länge einer Normalperiode besitzt,
2. die Extraperiode erheblich kürzer ist als eine Normalperiode.

Ich verweise zur Erläuterung des eben Gesagten auf Fig. 1. Sie zeigt die mit Hülfe der Knoll'schen Suspensionsmethode aufgenommene Vorhof- und Kammercurve eines nach der Langendorff'schen Methode isolirten, mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmten Hundeherzens.

Durch Application von Oeffnungsinductionsschlägen (R.-A. $9^1/_2$) auf den Vorhof wurden auriculäre Extrasystolen ausgelöst. Die vorzeitigen Vorhofsystolen waren zu klein, um an der Vorhofcurve zum Ausdruck zu kommen; sie verrathen sich an der Curve nur durch eine Verlängerung der Vorhofperiode zur Zeit eines wirksamen Reizes.

Die erste und die zweite Vorhofextrasystole löst auch eine Kammerextrasystole aus; die dritte nicht: ihr entspricht an der Kammercurve eine Pause.

1) W. Trendelenburg giebt in seiner Mittheilung „Ueber den Wegfall der compensatorischen Ruhe am spontan schlagenden Froschherzen" (Arch. f. Phys. 1903. S. 319) eine zu anderen Zwecken abgebildete Curve wieder (Fig. 6), aus der hervorgeht, dass man unter Umständen wohl auch am Froschherzen einen stimulirenden Effect der Extrasystole annehmen muss.

2) H. E. Hering, Ergebnisse experimenteller und klinischer Untersuchungen über den Vorhofvenenpuls bei Extrasystolen. Diese Zeitschrift. Bd. I. S. 39. 1905.

3) Hier im Institute wird die Langendorff'sche Isolation des Herzens in etwas modificirter Weise vorgenommen, s. E. Gross, Die Bedeutung der Salze der Ringer-schen Lösung für das isolirte Säugethierherz. Pflüger's Arch. 1903. Bd. 99. S. 268.

Sowohl an der Vorhof- als an der Kammercurve zeichnet die postextrasystolische Systole eine viel grössere Erhebung als die normalen Systolen. Auch die nach dem Kammerausfall kommende Kammersystole ist grösser als die Normalsystolen, wenn auch nicht annähernd in dem Maasse wie die postextrasystolischen Kammersystolen.

Die Länge der Extraperiode am Vorhof lässt sich in Folge des soeben erwähnten Umstandes, dass die Vorhofextrasystole an der Vorhofcurve nicht zum Ausdruck kommt, nicht bestimmen. Die Kammerextraperioden sind ungefähr so lang als eine Normalperiode, bei ganz genauer Ausmessung eher ein wenig kürzer.

Man sieht also an dieser Figur eine Vergrösserung der postextrasystolischen Systole ohne Verlängerung der Extraperiode.

Die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole kann in diesem Falle also nicht durch die Erholung der Contractilität während einer Pause erklärt werden.

Noch viel weniger in Fig. 2. Fig. 2 stammt gleichfalls von einem Hundeherzen, das nach der Langendorff'schen Methode isolirt und mit Ringerlösung durchströmt wurde. Die Vorhöfe waren zum Theil abgetragen, der Rest, dessen Bewegungen verzeichnet wurden, schlug im Alternans. An der Kammer trat nach mechanischer Reizung derselben eine eingeschobene Extrasystole auf. Die Extraperiode ist gegenüber der Länge einer Normalperiode erheblich verkürzt; die postextrasystolische Systole ist jedoch deutlich grösser als die der Extrasystole vorangehende Normalsystole.

In Fig. 3, die demselben Versuch wie Fig. 2 entnommen ist, ist die der eingeschobenen ventriculären Extrasystole folgende Systole zwar nicht vergrössert, jedoch ebensogross wie die der Extrasystole vorangehende Normalsystole. Auch dieses Verhalten ist nicht verständlich, wenn man für die Erklärung der Grösse der postextrasystolischen Systole nur ihren Abstand von der vorausgehenden Extrasystole heranzieht; sollte diese Erklärung zutreffen, müsste hier wie auch in Fig. 2 eine Verkleinerung der postextrasystolischen Systole eintreten.

Gerade Fig. 3 zeigt aber auch, dass eine Verlängerung der der Extrasystole folgenden Pause, wo eine solche vorliegt, thatsächlich einen Einfluss auf die Grösse der postextrasystolischen Systole hat. Die Extrasystolen e_1, e_2 und i haben dieselbe Vorzeitigkeit; während die Extraperiode der Extrasystole i verkürzt ist, sind die Extraperioden der Extrasystolen e_1 und e_2 verlängert: dementsprechend sind auch die auf e_1 und e_2 folgenden postextrasystolischen Systolen bedeutend grösser als die nach der Extrasystole i auftretende postextrasystolische Systole.

Auf Grund der hier mitgetheilten Curven sowie auf Grund vieler anderer gleicher und ähnlicher Fälle, die wir im Verlaufe der beiden hier erwähnten sowie einer grossen Anzahl anderer Experimente zu beobachten Gelegenheit hatten, kommen wir zu dem Schluss, dass an dem Zustandekommen der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole noch ein anderer Factor betheiligt sein muss als der eine Zunahme der Contractilität bedingende Einfluss einer Pause.

Unhaltbarkeit des Langendorff'schen Gesetzes von der Erhaltung der Arbeit des Herzens.

Wie schon erwähnt wurde, sieht Langendorff die Ursache für die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole in der Kleinheit der Extrasystole und fasst die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole als einen Compensationsvorgang auf, in der Voraussetzung, dass „das Herz die Neigung und Fähigkeit besitze, trotz vorübergehender Störungen seine Arbeitsleistung constant zu erhalten".

Dass diese Voraussetzung nicht zutrifft, beweisen die eben mitgetheilten Curven.

Es bedarf keiner weiteren Erörterung, dass eine Vergrösserung der postextrasystolischen Systole nach einer eingeschobenen Extrasystole in keiner Weise mit der Langendorff'schen Hypothese sich vereinbaren lässt.

Es widerspricht aber auch Fig. 1 dem Langendorff'schen Gesetz von der Erhaltung der Arbeit des Herzens. Der Zeitwerth eines jeden der beiden Bigemini in dieser Figur entspricht der Dauer der durch einen Kammerausfall bedingten verlängerten Kammerperiode in der nämlichen Figur. Es wird also in einem Zeitraum von bestimmter Länge einmal da, wo es sich um den Kammerausfall handelt, nur das einer Normalsystole entsprechende Energiequantum, ein andermal da, wo es sich um die Bigeminie handelt, ausser diesem Energiequantum noch das der Extrasystole entsprechende Quantum aufgebraucht: die postextrasystolischen Systolen sind hierbei bedeutend grösser als die dem Kammerausfall folgende Systole.

Wäre das Gesetz von der Erhaltung der Arbeit des Herzens zutreffend, so müsste gerade das Gegentheil der Fall sein; denn es müsste das Fehlen eines jeglichen Energieverbrauches infolge des Kammerausfalles durch eine grössere Systole compensirt werden als der infolge der Extrasystole nur verminderte Energieverbrauch.

Wenn Langendorff auch meint, dass an der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole nur die Verkleinerung der Extrasystole und nicht etwa die Pause Schuld ist, so bezieht er sich dennoch bei der Erklärung des Zustandekommens der Compensation auf die Verlängerung der Pause. Es erklärt also auch Langendorff in letzter Linie die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole durch die Verlängerung der Pause, und es ist daher verständlich, dass ein Fall, in dem sich die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole nicht durch die Verlängerung der Pause erklären lässt, auch mit der Langendorff'schen Hypothese nicht vereinbar ist.

Dass die Langendorff'sche Ansicht nicht zutrifft, hat auch Woodworth dargethan, indem er zeigen konnte, dass nach einer Extrasystole zumeist eine Uebercompensation eintritt.

Der Extrasystole kommt infolge ihrer Vorzeitigkeit eine die Contractilität steigernde Wirkung zu.

Die hier mitgetheilten Fälle beweisen, dass der Extrasystole, abgesehen von der Länge der Extraperiode und abgesehen von der Kleinheit ihrer Contraction, eine die Contractilität steigernde Wirkung zukommt.

Es entsteht nun die Frage, warum die Extracontraction diese Wirkung ausübt.

Da eine Extrasystole eine durch einen abnormen vorzeitigen Reiz ausgelöste Systole darstellt, wird man zunächst zu entscheiden suchen müssen, ob diese Wirkung nur einer durch einen abnormen Reiz ausgelösten oder jeder vorzeitigen Systole zukommt.

Ehe wir an die Erörterung dieses Punktes schreiten, möge erwähnt werden, dass das Auftreten der erregenden Wirkung der Extrasystole völlig unabhängig ist von der Art des abnormen Reizes.

Die eingeschobene ventriculäre Extrasystole in Fig. 3 ist spontan aufgetreten.

Die eingeschobene ventriculäre Extrasystole in Fig. 2 wurde durch einen mechanischen Reiz ausgelöst.

Die ventriculären Extrasystolen in Fig. 6a u. b sind durch Einzelinductionsschläge bedingt.

Die vorzeitigen Kammercontractionen in Fig. 1 sind durch den Leitungsreiz ausgelöst.

Trotz dieser ganz verschiedenen Genese der Extrasystolen in den einzelnen Fällen ist überall eine die Contractilität erhöhende Wirkung dieser Extrasystolen vorhanden.

Auch die Stärke des abnormen Reizes scheint keinen Einfluss auf die die Contractilität erhöhende Wirkung der Extrasystole zu haben.

Ich verweise auf Fig. 3 auf Taf. III der Mittheilung von H. E. Hering „Ueber die Erregungsleitung zwischen Vorkammer und Kammer des Säugethierherzens“ [1]). Die Curve stammt von einem mit Ringer'scher Flüssigkeit durchspülten Hundeherzen, an dem infolge Durchschneidung des Uebergangbündels Vorhof und Kammer dissociirt schlagen. Betrachtet man die Vorhofcurve, so sieht man, dass der zweiten und dritten Extrasystole, die gleich vorzeitig und dem entsprechend auch gleich gross sind, gleich grosse postextrasystolische Systolen folgen, obwohl die erstere von den beiden Extrasystolen durch einen Einzelinductionsschlag bei RA 5, die letztere durch einen solchen bei RA 0 ausgelöst wurde.

Machen es schon diese Thatsachen sehr wenig wahrscheinlich, dass die Extrasystole deshalb eine die Contractilität erhöhende Wirkung besitzt, weil sie einem abnormen Reiz ihre Entstehung verdankt, so wird durch Fälle, wie in Fig. 4 und 5, der Beweis erbracht, dass diese Wirkung auch einer vorzeitigen Systole zukommt, die von keinem abnormen Reiz ausgelöst wird.

Fig. 4 und 5 stammen von nach Langendorff isolirten, mit Ringer-scher Flüssigkeit durchströmten Hundeherzen. Im Anfang der Fig. 4 fällt jede zweite Kammersystole aus, bei × geht plötzlich die vom Vorhof kommende Erregung zweimal hintereinander auf die Kammer über. Obwohl nun abermals eine Kammersystole ausfällt und das diesem Kammerausfall entsprechende Intervall genau so lang ist, wie die Kammerperioden zur Zeit des regelmässigen Kammerausfalles zu Beginn der Curve, so ist die nächste Systole doch bedeutend grösser als die

1) Pflüger's Archiv. 1905. Bd. 107. S. 97.

Kammersystolen zur Zeit des regelmässigen Kammerausfalles nach jeder zweiten Vorhofsystole.

Es entfaltet hier also eine mit Bezug auf den bestehenden Kammerrhythmus vorzeitige normale Kammersystole dieselbe Wirkung wie in anderen Fällen eine Extrasystole.

In Fig. 5 besteht an der Kammer eine scheinbare, continuirliche Bigeminie, die nur an zwei Stellen eine Unterbrechung erfährt. Diese scheinbare continuirliche Bigeminie ist dadurch bedingt, dass jede dritte Kammersystole ausfällt. An den Stellen, an denen die scheinbare continuirliche Bigeminie eine Unterbrechung erfährt, geht schon die zweite Vorhofsystole nicht über. Jene Kammersystolen, denen kein solcher scheinbarer Bigeminus vorangeht, folgen der vorangehenden Systole in dem nämlichen Intervall wie jene, die nach einem solchen Bigeminus kommen. Die letzteren Kammersystolen sind jedoch bedeutend grösser als die ersteren. Diese Erscheinung ist nur so zu verstehen, dass infolge des Auftretens einer mit Bezug auf den bestehenden Kammerrhythmus vorzeitigen Systole eine Vergrösserung der ihr folgenden Systole zustande kommt und diese Vergrösserung ausbleibt, wenn eine solche vorzeitige Systole nicht auftritt.

Nebenbei möge noch bemerkt sein, dass in dem Umstande, dass V_3 kleiner als V_2 ist, eine Ausdehnung des die Contractilität erhöhenden Einflusses der vorzeitigen Systole auf die zweitfolgende Systole und eine allmähliche Abnahme dieses Einflusses zum Ausdruck kommt.

Da wir also einen die Contractilität steigernden Effect auch nach vorzeitigen normalen Kammersystolen beobachten konnten, so sind wir berechtigt, zu sagen, dass der gleiche Effect nach einer Extrasystole lediglich auf die Vorzeitigkeit derselben zu beziehen ist.

Fig. 6, a) und b), zeigt die Kammercurve eines mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmten Katzenherzens. Der Vorhof hat aufgehört zu schlagen; die Kammer schlägt in ihrem eigenen Rhythmus. Den durch Einzelinductionsschlägen ausgelösten Ventrikelextrasystolen folgt, da der Ventrikel nicht in Abhängigkeit vom Vorhofe schlägt, keine compensatorische Pause. Die Extraperiode ist nach allen drei Extrasystolen gleich lang, nur ein ganz geringes, kaum merkliches Zeittheilchen länger als eine Normalperiode.

Die Extrasystole e_2 zeigt die grösste, e_1 die geringste Vorzeitigkeit, e_3 ist etwas weniger vorzeitig als e_2. Die e_2 folgende postextrasystolische Systole ist am grössten, die e_1 folgende am kleinsten. Die nach e_3 auftretende Systole ist etwas kleiner als die nach e_2 folgende.

Da die Extraperioden in allen drei Fällen ganz gleich lang sind, kann man die Verschiedenheit in der Grösse der postextrasystolischen Systolen nur auf den Grad der Vorzeitigkeit beziehen.

Es zeigen also die Curven, dass die Grösse der die Contractilität steigernden Wirkung einer Extrasystole zunimmt mit dem Grade der Vorzeitigkeit derselben. Die Abhängigkeit der Grösse der die Contractilität steigernden Wirkung der Extrasystole von dem Grade ihrer Vorzeitigkeit lässt sich auch für den Vorhof nachweisen.

In Fig. 7, a), b) und c), die von einem nach Langendorff isolirten

Hundeherzen stammt, schlägt der Vorhof im Alternans. Durch Einzelinductionsschläge (Schliessungsschläge bei RA 10), die in verschiedenen Intervallen nach der grösseren Systole applicirt wurden, wurde der Vorhof zu Extrasystolen von verschiedener Vorzeitigkeit angeregt.

Die Extraperioden sind alle gleich lang, kaum merklich länger als eine Normalperiode.

Die auriculäre Extrasystole e_1 in Fig. 7c) ist am vorzeitigsten; die ihr folgende postextrasystolische Systole am grössten.

Die auriculäre Extrasystole e in Fig. 7a) ist schon etwas weniger vorzeitig; die ihr folgende postextrasystolische Systole ist auch ein wenig kleiner als die der Extrasystole e_1 in Fig. 7c) folgende Systole.

Die auriculären Extrasystolen e in Fig. 7b) und e_2 in Fig. 7c) sind von geringer Vorzeitigkeit, e in Fig. 7b) ist am wenigsten vorzeitig; demgemäss sind noch die entsprechenden postextrasystolischen Systolen nur im geringeren Maasse vergrössert, die der Extrasystole e in Fig. 7b) folgende ist die kleinste.

Es muss einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben zu entscheiden, ob bei verschiedener Grösse der Normalsystolen die Verschiedenheit der Länge des der vorzeitigen Systole vorangehenden Intervalles an sich oder aber die Verschiedenheit der Phase, in welcher der die vorzeitige Systole auslösende Reiz die vorhergehende Contraction trifft, die Aenderung in der Grösse der die Contractilität steigernden Wirkung der vorzeitigen Systole bedingt.

Wir sind bei der Analyse unserer Curven zu denselben Ergebnissen gekommen, wie Woodworth, nämlich,

1. dass die Extrasystole eine die Contractilität steigernde Wirkung besitzt und

2. dass die Grösse dieser Wirkung abhängig ist von dem Grade der Vorzeitigkeit der Extrasystole.

Woodworth bezieht diese Wirkung der Extrasystole gleichfalls auf ihre Vorzeitigkeit; er erbringt aber nicht den Beweis, dass sich diese Wirkung auch nach einer vorzeitigen Normalsystole beobachten lässt.

Woodworth erschliesst die Abhängigkeit zwischen der Grösse der die Contractilität steigernden Wirkung der Extrasystole und dem Grad ihrer Vorzeitigkeit aus statistischen Untersuchungen über die Beziehung der Grösse der postextrasystolischen Systole zur Länge der der Extrasystole vorangehenden und der ihr folgenden Periode. Aus unseren Curven geht diese Abhängigkeit unmittelbar hervor.

Auf welche Weise die die Contractilität steigernde Wirkung einer vorzeitigen Systole zu Stande kommt, ist vorläufig noch unerklärlich.

Woodworth bringt diese Wirkung in Beziehung zur Erscheinung der Treppe und fasst sie als ein „fresh example of the staircase effect“ auf.

Wir wollen auf diesen Gegenstand hier nicht eingehen und eine diesbezügliche Erörterung einer nächsten Mittheilung über die Treppe vorbehalten.

Wir kommen nach den vorhergehenden Erörterungen zu folgendem Schluss:

Die Grösse der postextrasystolischen Systole am Säugethierherzen ist abhängig

1. von dem Grade der Vorzeitigkeit der Extrasystole,
2. von der Länge der Extraperiode.

Es wäre richtiger zu sagen: von der Länge der der Extrasystole folgenden Pause; denn es ist, wie F. B. Hofmann in seinen Untersuchungen am Froschherzen darthut, eine Verlängerung der Pause ohne Verlängerung der Extraperiode möglich; da diese jedoch nur ganz unwesentlich ist und an unseren Curven sich nur die Länge der Extraperiode genau bestimmen lässt, wollen wir uns nur auf die Länge der Extraperiode beziehen.

Ist die Extraperiode länger als eine Normalperiode, so kommt zu dem die Contractilität erhöhenden Effect der Extrasystole noch die ebenfalls die Contractilität erhöhende Wirkung einer Verlängerung der Extraperiode.

Ist die Extraperiode kürzer als eine Normalperiode, so arbeitet die die Contractilitätsgrösse beeinträchtigende Wirkung einer Verkürzung der Extraperiode dem die Contractilität steigernden Effect der Extrasystole entgegen.

Betrachtet man Fig. 1, so kann man den Einfluss einer Extrasystole und den einer Pause auf die Grösse der folgenden Systole in einem bestimmten Falle annähernd isolirt sehen. Die Vergrösserung der postextrasystolischen Systolen ist fast nur auf Rechnung des die Contractilität steigernden Einflusses der Extrasystole zu setzen, da die Extraperioden nahezu ebenso lang wie die Normalperioden sind. Die Vergrösserung der nach dem Kammerausfall auftretenden Systole ist nur die Folge der ihr vorangehenden langen Pause. Es ist also in diesem Falle der Einfluss der Extrasystole auf die Erhöhung der Extrasystole grösser als der der Pause.

Grössenverhältnisse der der postextrasystolischen Systole folgenden Systolen.

In einer Anzahl von Fällen ist nicht nur die postextrasystolische Systole grösser als die Normalsystole, sondern auch noch eine oder mehrere der ihr folgenden Systolen: eine Thatsache, auf die gleichfalls Woodworth schon aufmerksam gemacht hat.

Die Grösse der Systolen nimmt mit der Entfernung derselben von der postextrasystolischen Systole allmählich ab.

Fig. 1 zeigt, dass die der postextrasystolischen Systole folgende Systole noch bedeutend grösser ist als die der Extrasystole vorangehende Normalsystole, auch wenn man davon absieht, dass die postextrasystolische Contraction in ihrer Diastole verkürzt ist und die ihr folgende Systole infolgedessen auf einem höheren Niveau beginnt als die der Extrasystole vorangehende Normalsystole. Selbst die vierte Systole nach der ersten Extrasystole in Fig. 1, deren Ablauf schon wieder durch eine zweite

Extrasystole unterbrochen wird, ist noch grösser als die der ersten Extrasystole vorangehende Systole.

Fig. 1 zeigt auch, dass diese sich auf mehrere Systolen erstreckende Erhöhung der Contractilität lediglich durch die die Contractilität steigernde Wirkung einer Extrasystole ohne den eine Contractilitätszunahme ermöglichenden Einfluss einer Pause bedingt sein kann.

Nach einer einfachen Pause, der keine Extrasystole voranging, konnten wir bisher niemals eine sich auf mehrere Systolen erstreckende Contractilitätserhöhung beobachten.

Wir neigen daher zu der Ansicht, dass eine Vergrösserung der der postextrasystolischen Systole folgenden Systolen in Fällen, in denen eine Verlängerung der Extraperiode vorliegt, auf die Extrasystole und nicht auf die Pause zu beziehen ist.

Wir wollen es aber nicht in Abrede stellen, dass unter Umständen auch nach einer einfachen Pause, der keine Extrasystole voranging, eine Vergrösserung mehrerer nachfolgender Systolen auftreten könnte, da gewisse von F. B. Hofmann[1]) am Froschherzen gemachte Beobachtungen darauf hindeuten, und dass in einzelnen Fällen vielleicht die Vergrösserung der der postextrasystolischen Systolen folgenden Systolen auf der Summation der beiden in Betracht kommenden, die Contractilität erhöhenden Factoren beruhen könnte.

Aus dem Umstande, dass die postextrasystolische Systole am stärksten vergrössert ist, die ihr folgenden Systolen allmählich an Grösse abnehmen, muss man schliessen, dass der die Contractilität steigernde Effect der Extrasystole auch allmählich an Stärke abnimmt[2]).

Die der postextrasystolischen Systole folgenden Systolen sind um so stärker vergrössert, je bedeutender die Vergrösserung der postextrasystolischen Systole selbst ist.

Nicht immer ist die postextrasystolische Systole grösser als die ihr folgende, ohne dass wir uns veranlasst sehen würden, die Gültigkeit des eben gezogenen Schlusses einzuschränken.

Fig. 8 a) stammt von einem. Kaninchen, an dem der Hering'sche Herzlungenkreislauf hergestellt war. Die der eingeschobenen Kammerextrasystole folgende postextrasystolische Systole ist eben so gross wie die ihr folgende.

Dass in diesem Falle die postextrasystolische Systole nicht grösser ist als die ihr folgende, scheint uns dadurch zu erklären, dass hier der die Contractilität steigernden Wirkung der Extrasystole der Einfluss der Verkürzung der Extraperiode entgegenarbeitet.

Ist diese Erklärung richtig, so muss man erwarten, dass im Falle einer grösseren Vorzeitigkeit der eingeschobenen Extrasystole die postextrasystolische Systole grösser sein wird als die ihr folgende Systole, da die die Contractilität steigernde Wirkung der Extrasystole in Folge ihrer grösseren Vorzeitigkeit grösser, der Einfluss der Verkürzung der

---

1) l. c. S. 148.

2) Auf die Frage, ob dieser Effect schon während der Extraperiode an Stärke abnimmt, soll an einem anderen Orte eingegangen werden.

Extraperiode in Folge Verlängerung der Extraperiode gegenüber der in Fig. 8 a) gegebenen Länge geringer sein muss.

In dem Falle einer geringeren Vorzeitigkeit der eingeschobenen Extrasystole hingegen muss man erwarten, dass die postextrasystolische Systole in Folge der geringeren Stärke der die Contractilität anregenden Wirkung der weniger vorzeitigen Extrasystole und des stärkeren Einflusses der noch grösseren Verkürzung der Extraperiode kleiner sein wird als die ihr folgende Systole.

Fig. 8 b) und c), die unmittelbar nach Fig. 8 a) geschrieben wurden, bestätigen diese Erwartung: die eingeschobene Extrasystole in Fig. 8 b) ist vorzeitiger als die eingeschobene Extrasystole in Fig. 8 a), die postextrasystolische Systole ist grösser als die ihr nachfolgende Systole; die eingeschobene Extrasystole in Fig. 8 c) ist weniger vorzeitig als die eingeschobene Extrasystole in Fig. 8 a), die postextrasystolische Systole ist kleiner als die ihr folgende Systole.

Für das Zustandekommen der Vergrösserung der der postextrasystolischen Systole folgenden Systole in Fällen von eingeschobenen Extrasystolen kommt auch noch der Umstand in Betracht, dass die postextrasystolische Kammersystole selbst vorzeitig ist; da wir zeigen konnten, dass es lediglich die Vorzeitigkeit ist, welche den die Contractilität steigernden Effect bedingt, muss man nach eingeschobenen Extrasystolen der postextrasystolischen Systole selbst einen die Contractilität steigernden Effect zuschreiben.

In einzelnen Fällen ist die der postextrasystolischen Systole folgende Systole kleiner als die der Extrasystole vorangehende Normalsystole (Fig. 6 a), b) u. c), Fig. 9).

Diese Erscheinung ist schon an der der ersten Langendorff'schen Mittheilung über diesen Gegenstand beigegebenen Curve ausgeprägt.

F. B. Hofmann erklärt sie auf S. 149 seiner Mittheilung „Ueber die Aenderungen des Contractionsablaufes am Ventrikel und Vorhof des Froschherzens“ dadurch, dass die der Extrasystole zweitfolgende Contraction in ähnlicher Weise beeinflusst werden kann wie die zweite Contraction nach der letzten langen Periode beim Uebergang von einer seltenen zur frequenteren Reizung.

Wir möchten die Verkleinerung der der Extrasystole zweitfolgenden Systole in derselben Weise erklären.

Geht man von dieser Erklärung der Verkleinerung der postextrasystolischen Systole aus, so muss man für jene Fälle, in denen die eben erwähnte Verkleinerung vorliegt, annehmen, dass die Erhöhung der Contractilität sich nur auf die postextrasystolische Systole beschränkt oder wenigstens für die ihr folgende Systole nur in ganz geringem Maasse in Betracht kommt, da sie das die Contractionsgrösse verringernde Moment nicht compensiren kann.

Im guten Einklange mit der oben ausgesprochenen Ansicht, dass die Erhöhung der Contractilität durch eine Pause ohne vorangehende Extrasystole sich nur auf die postextrasystolische Systole und nicht mehr auf die ihr folgenden Systolen erstreckt, steht dann die Beobachtung, dass an unseren Curven jene Systole, die einer infolge des Einflusses einer

Pause ohne vorangehende Extrasystole vergrösserten Systole folgt, meist deutlich verkleinert ist (Fig. 1).

Nach den vorangehenden Erörterungen wird man auch für jene Fälle, in denen bei erheblicher Vergrösserung der postextrasystolischen Systole zwar keine Vergrösserung, aber auch keine Verkleinerung der derselben folgenden Systole gegenüber der Normalsystole auftritt, annehmen müssen, dass sich der die Contractilität steigernde Effect der Extrasystole doch noch auf die der postextrasystolischen Systole folgende Systole erstreckt.

Wie am regelmässig schlagenden Herzen die der postextrasystolischen Systole folgende Systole gegenüber der Norm einmal vergrössert, einmal verkleinert sein kann, so ist dies auch bei einem im Alternans schlagenden Herzen der Fall und es tritt infolgedessen nach dem Auftreten einer Extrasystole einmal eine Abschwächung, einmal eine Vergrösserung des Alternans ein.

So erfährt der Alternans in Fig. 11 durch das Auftreten einer Extrasystole eine Verstärkung, insofern als der Grössenunterschied zwischen der 2. und 3. Systole nach der Extrasystole bedeutend grösser ist als der Grössenunterschied der alternirenden Systolen vor der Extrasystole; in Fig. 10 eine Abschwächung, insofern als der Grössenunterschied zwischen der 2. und 3. Systole nach der Extrasystole bedeutend geringer ist als der Grössenunterschied der alternirenden Systolen vor der Extrasystole.

Die Verstärkung bezw. Abschwächung des Alternans kommt in den Fig. 10 und 11 übrigens auch im weiteren Verlaufe der Curve zum Ausdruck.

Dafür, dass der Unterschied im Verhalten des Alternans nach dem Auftreten einer Extrasystole darauf beruht, dass in dem einen Falle die die Contractilität anregende Wirkung der Extrasystole schwächer ist und sich auf die postextrasystolische Systole beschränkt, in dem anderen stärker ist und sich auch noch auf die ihr folgenden Systolen erstreckt, spricht Fig. 12a), b), c).

Die Curven, die von einem Hundeherzen stammen, sind unmittelbar nacheinander gezeichnet.

Fig. 12a) zeigt einen Alternans von bestimmtem Grössenunterschied der alternirenden Systolen.

Fig. 12 b) zeigt eine Verstärkung dieses Alternans nach einer Extrasystole, die sich allmählich ausgleicht.

Fig. 12c) zeigt eine Abschwächung dieses Alternans nach einer Extrasystole, die allmählich abnimmt. Diese Abnahme kann man leider nicht weiter verfolgen, da wiederum eine Extrasystole dazwischen tritt.

Die beiden Extrasystolen unterscheiden sich durch den Grad ihrer Vorzeitigkeit; die minder vorzeitige wird von einer Verstärkung, die vorzeitigere von einer Abschwächung des Alternans begleitet.

Da wir der vorzeitigeren Extrasystole eine die Contractilität im höheren Maasse anregende Wirkung zuerkennen müssen, geht aus diesen Curven der Zusammenhang einer die Contractilität schwächer steigernden Wirkung einer Extrasystole mit einer Verstärkung, einer die Contractilität stärker steigernden Wirkung mit einer Abschwächung des Alternans hervor.

Die Folgerungen, die sich aus dem beschriebenen Verhalten des Alternans für die Auffassung desselben ergeben, sollen in einer späteren, den Alternans betreffenden Mittheilung discutirt werden.

Bemerkungen über die Grösse der postextrasystolischen Systole am natürlich durchströmten Herzen.

Die dieser Mittheilung beigegebenen Curven stammen, Fig. 8a), b), c) ausgenommen, sämmtlich von Herzen, die nach der Langendorff'schen Methode isolirt mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmt wurden.

Wir haben unsere Untersuchungen deshalb an solchen Herzen ausgeführt, weil dieselben, wenn auch nicht ganz, so doch verhältnissmässig leer schlagen. Man vermeidet also nach Möglichkeit, dass der Füllungszustand des Herzens die Contractionscurve beeinflusst. Es werden Contractionen verzeichnet, die unter annähernd isotonischen Verhältnissen erfolgen.

Wir haben uns überzeugen können, dass sich das natürlich durchströmte Herz in Bezug auf die Grössenverhältnisse der postextrasystolischen Systole wesentlich ebenso verhält, wie das künstlich durchströmte Herz.

Ich verweise hier z. B. auf Fig. 2 meiner in dieser Zeitschrift Bd. 1, S. 43 erschienenen Mittheilung „Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Herzschlages“; die Figur ist einem Versuch entnommen, der am ganzen Thier angestellt wurde.

Man sieht eine Vergrösserung der postextrasystolischen Systole trotz des Fehlens einer Verlängerung der Extraperiode. An der Vorhofcurve lässt sich auch die Zunahme der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole mit dem Grade der Vorzeitigkeit zeigen.

Ob gewisse Unterschiede, die sich beim Vergleich der am Langendorff-Präparate und der am ganzen Thier gewonnenen Curven ergeben, so insbesondere die geringere Ausprägung, ja das vereinzelt auftretende Fehlen der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole lediglich auf den Umstand zurückzuführen sind, dass am ganzen Thier der Füllungszustand des Herzens die gewonnenen Curven in weitaus höherem Maasse beeinflusst, möge dahingestellt bleiben.

Es möge hier nur darauf hingewiesen sein, dass eine grössere Ausdehnung einer Herzcavität in Folge stärkerer Füllung, wie dies ja ohne Zweifel zur Zeit der postextrasystolischen Systole in vielen Fällen zutrifft, dazu führen muss, dass der betreffende Herzabschnitt trotz derselben Grösse der Volumschwankung wie in der Norm eine minder hohe Curve zeichnet.

Es ist also gerade durch den Füllungszustand unter Umständen ein Moment gegeben, welches der durch die Zunahme der Contractionsgrösse bedingten Vergrösserung der Curve entgegenarbeitet.

Beobachtungen am fötalen menschlichen Herzen.

Die die Contractilität steigernde Wirkung einer Extrasystole konnten wir nicht nur an Herzen von Hunden, Katzen und Kaninchen, sondern auch am Herzen des absterbenden menschlichen Foetus beobachten.

Die Curven, die wir wiedergeben, stammen von einer nicht mehr lebensfähigen Frühgeburt aus dem 6. Monat.

Der Abortus vollzog sich vor 6 Uhr Abends. Um 6 Uhr 15 Min. wurden Vorhof und Kammer des absterbenden Herzens nach der Knoll-schen Suspensionsmethode verzeichnet.

Die beiden Fig. 13 und 14 wurden etwa um 6 Uhr 30 Min. gezeichnet, Fig. 13 vor 6 Uhr 30 Min., Fig. 14 nach 6 Uhr 30 Min.

Das Herz schlug sehr langsam: in Fig. 13 13 mal, in Fig. 14 15 mal in der Minute, nicht ganz regelmässig.

Die ventriculären Extrasystolen e_1—e_4 in Fig. 13 sind durch Einzelinductionsschläge (RA 15) ausgelöst.

Die ventriculären Extrasystolen e_1—e_4 in Fig. 14 sind spontan aufgetreten.

Die Extrasystolenpaare e_1 e_2, e_3 e_4 in Fig. 14, e_3 e_4 in Fig. 13 sind interpolirt; die entsprechenden postextrasystolischen Systolen sind deutlich vergrössert.[1])

Zusammenfassung.

Die Extrasystole hat eine die Contractilität steigernde Wirkung.

Diese Wirkung beruht lediglich auf der Vorzeitigkeit der Extrasystole, denn eine mit Bezug auf die bestehende Kammerschlagfolge vorzeitige normale Kammersystole hat dieselbe Wirkung.

Die Grösse der Wirkung hängt von dem Grade der Vorzeitigkeit ab.

Die Grösse der postextrasystolischen Systole wird bestimmt durch die Vorzeitigkeit der Extrasystole und die Länge der Extraperiode.

In einzelnen Fällen sind auch noch die der postextrasystolischen Systole folgenden Systolen vergrössert.

In anderen Fällen ist die der postextrasystolischen Systole folgende Systole verkleinert.

Dieses verschiedene Verhalten in der Grösse der der postextrasystolischen Systole folgenden Systole scheint auf einer Verschiedenheit in der Grösse und in der zeitlichen Ausdehnung des die Contractilität steigernden Effectes der Extrasystole zu beruhen.

Nach einer Extrasystole kann sowohl eine vorübergehende Abschwächung wie eine vorübergehende Verstärkung eines bestehenden Alternans auftreten.

Auch dieses verschiedene Verhalten des Alternans nach einer Extrasystole scheint auf der erwähnten Verschiedenheit in der Grösse und der zeitlichen Ausdehnung der Erhöhung der Contractilität zu beruhen.

Das natürlich durchströmte Herz verhält sich in Bezug auf die Grössenverhältnisse der postextrasystolischen Systole ebenso wie das künstlich durchströmte.

---

1) Es sei darauf hingewiesen, dass auch an der Herzspitzenstosscurve in Fig. 25 der Mittheilung von O. Pan „Ueber das Verhalten des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des menschlichen Herzens" (Diese Zeitschr. Bd. I. 1905. S. 57) eine Vergrösserung der postextrasystolischen Systole nach einer eingeschobenen Extrasystole zu erkennen ist.

Das Vorhandensein einer die Contractilität steigernden Wirkung der Extrasystole lässt sich auch am absterbenden menschlichen fötalen Herzen nachweisen.

Erklärung der Fig. 1—14 auf Taf. I u. II.

Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen; die Zeit ist in Secunden angegeben. A = Vorhof; V = Ventrikel.

Fig. 1. Hund, Herz nach Langendorff isolirt, mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmt.

Auriculäre Extrasystolen, ausgelöst durch Einzelinductionsschläge bei R.-A. $9^1/_2$.

Vergrösserung der postextrasystolischen Systole ohne Verlängerung der Extraperiode.

Vergrösserung der der postextrasystolischen Systole folgenden Systolen.

Vergrösserung der einem Kammerausfall folgenden Systole. Verkleinerung der dieser nachfolgenden Systole.

Fig. 2. Hund, wie in Fig. 1.

Eingeschobene ventriculäre Extrasystole, auf einen mechanischen Reiz aufgetreten.

Vergrösserung der postextrasystolischen Systole.

Fig. 3. Hund, von demselben Versuche, von dem auch Fig. 2 stammt.

Spontane ventriculäre Extrasystolen von gleicher Vorzeitigkeit, die Extrasystole i ist eingeschoben.

Die den längeren Extraperioden folgenden postextrasystolischen Systolen sind grösser als die der verkürzten Extraperiode folgende.

Fig. 4. u. 5. Hund, wie in Fig. 1.

Ventrikelausfall. Vorzeitige Kammersystolen in Folge dessen, dass an einzelnen Stellen zwei Vorhofsystolen nach einander Kammersystolen auslösen.

Die den vorzeitigen Systolen folgenden Systolen sind vergrössert.

Fig. 6, a) u. b). Katze wie in Fig. 1.

Automatisch schlagende Kammer.

Ventriculäre Extrasystolen, ausgelöst durch Einzelinductionsschläge bei R.-A. 10 u. 9.

Zunahme der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole mit dem Grade der Vorzeitigkeit der Extrasystole.

Fig. 7, a), b), c). Hund, wie in Fig. 1.

Auriculäre Extrasystolen, ausgelöst durch Einzelinductionsschläge bei R.-A. 10.

Zeigt dasselbe wie Fig. 6.

Fig. 8, a), b), c). Kaninchen. Hering'scher Kreislauf.

Verschiedene Vorzeitigkeit der eingeschobenen Extrasystolen. R.-A. 8.

Die verschiedene Grösse der postextrasystolischen Systolen beruht auf der Interferenz der Einflüsse der Vorzeitigkeit der Extrasystole und der Verkürzung der Extraperiode.

Fig. 9. Katze, wie in Fig. 1.

Automatisch schlagende Kammer.

Ventriculäre Extrasystolen, ausgelöst durch Einzelinductionsschläge bei R.-A. 11.

Verkleinerung der der postextrasystolischen Systole folgenden Systole.

Fig. 10. Hund, wie in Fig. 1.
Auriculäre Extrasystolen, ausgelöst durch Einzelinductionsschläge bei R.-A. 8.
Die erste auriculäre Extrasystole löst eine Extrasystole des Ventrikels aus, die zweite nicht.
Abschwächung des Ventrikel-Alternans nach der Extrasystole, Verstärkung desselben nach der durch den Kammerausfall bedingten Pause.
Bemerkung. Die Curve der postextrasystolischen Systole ist in Folge Schleuderung des Hebels entstellt.

Fig. 11. Hund, wie in Fig. 1.
Auriculäre Extrasystole, ausgelöst durch einen Einzelinductionsschlag bei R.-A. 8.
Die an der Kammer auftretende Extrasystole hat eine Verstärkung des bestehenden Alternans zur Folge.

Fig. 12, a), b), c). Hund, wie in Fig. 1.
Auriculäre Extrasystolen von verschiedener Vorzeitigkeit, ausgelöst durch Einzelinductionsschläge bei R.-A. 8.
Abschwächung des Ventrikels Alternans nach der vorzeitigeren Extrasystole, Verstärkung nach der minder vorzeitigen.
a) b) c) sind unmittelbar nach einander aufgenommen.

Fig. 13 u. 14. Absterbender menschlicher Foetus aus dem 6. Monat.
Die Figuren zeigen den die Contractilität steigernden Effect der Extrasystole bei eingeschobenen Extrasystolen.
In Figur 13 sind die Extrasystolen durch Einzelinductionsschläge bei R.-A. 15 ausgelöst.
In Figur 14 sind die Extrasystolen spontan aufgetreten.

II.

Aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Ueber Dissociationserscheinungen bei der Toxin-Antitoxin-Verbindung.

Von

Stabsarzt Dr. **R. Otto** und Dr. **H. Sachs.**

Die paradoxe Thatsache, dass geeignet hergestellte Gemische von Toxin und Antitoxin bis zu einem gewissen Grade sich umso giftiger erweisen, je geringere aliquote Teile man von ihnen den Versuchsthieren injicirt, ist in letzterer Zeit von verschiedenen Forschern vermerkt worden. Die ersten Feststellungen dieser Art verdanken wir der scharfen Beobachtungsgabe von Behring's.[1]) Von Behring fand, dass bei Mäusen die Injection des 50. oder sogar 500. Theils einer Mischung von Tetanustoxin und Tetanusantitoxin stärker giftig wirkte, als die Injection des gesammten ursprünglichen Gemisches. Dabei ist zu bemerken, dass die Bruchtheile der Mischung mit Wasser soweit verdünnt wurden, dass die eingespritzte Menge jedes Mal dasselbe Volumen darstellte. Ganz analoge Resultate hat vor Kurzem Madsen[2]) bei Untersuchungen über das Botulismusgift erhalten. Mischungen von Botulismusgift und dessen Antitoxin, welche nur äusserst geringfügige Giftwirkungen ausübten, waren bei Verwendung des 40. oder 80. Theils noch im Stande, Meerschweinchen zu tödten, und in ganz entsprechender Weise konnten die minimalen von der Stammlösung verursachten Erscheinungen durch das Einspritzen eines 10 fachen Multiplums völlig zum Verschwinden gebracht werden. Auch wir sind dem beschriebenen Phänomen schon vor mehreren Jahren bei Reagensglasversuchen über die hämolytische Wirkung des

1) E. von Behring, Aetiologie und ätiologische Therapie des Tetanus. Behring's Beiträge zur experimentellen Therapie. Heft 7. 1904. S.51ff.; s. auch ebenda. Heft 3. S. 1092. 1900.

2) Th. Madsen, Gifte und Gegengifte. Ueber das Wurstgift und sein Gegengift. Centralblatt f. Bakteriologie. I. Abth. Referate. 37. Bd. No. 11—14. 1905.; s. auch Verhandlungen der dänischen Akademie der Wissenschaften (Sitzung vom 16. Dec. 1904).

Kreuzspinnengiftes begegnet, und haben unsere Untersuchungen im Anschluss an die Arbeit von Madsen auch auf das Botulismusgift ausgedehnt. Bei dem grossen Interesse, welches die paradoxe Eigenart der Erscheinung bietet, dürfte ein kurzer Bericht über unsere Versuchsergebnisse berechtigt sein, zumal dieselben auch eine erklärende Erweiterung des vorliegenden experimentellen Materials darstellen.

Das verwandte Botulismusgift und Antitoxin verdanken wir dem liebenswürdigen Entgegenkommen von Herrn Prof. Forssmann in Lund. Die Versuche wurden zunächst an Mäusen angestellt. Die Bestimmung der Dosis letalis ist aus folgender Tabelle I zu ersehen. Die Injection erfolgte subcutan.

Tabelle I.

Giftmenge	Verhalten des Thieres	Bemerkungen
0,0002	†$_2$ [1]	—
0,0001	†$_3$	—
0,00009	lebt	8 Tage krank
0,00008	lebt	3 Tage krank

1) †$_2$ etc. bedeutet: todt am 2. Tage etc.

Die L†-Menge des Antitoxins wurde sodann bei Verwendung eines 1000 fachen Multiplums der tödtlichen Dosis (0,1 ccm) ermittelt. Die Toxin-Antitoxin-Gemische blieben vor der Injection 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

Tabelle II.
L†-Bestimmung.

Toxinmenge	Antitoxinmenge	Verhalten des Thieres	Bemerkungen
0,1	0,001	lebt	—
0,1	0,0009	"	—
0,1	0,0008	"	—
0,1	0,0007	"	1 Tag krank
0,1	0,0006	"	4 Tage krank
0,1	0,0005	†$_4$	—
0,1	0,0004	†$_2$	—
0,1	0,0003	†$_1$	—

Die Ausführung des eigentlichen Versuchs geschah nun mit dem Ausgangsgemisch: 0,1 Toxin + 0,0006 Antitoxin. Von diesem Gemisch wurde den Mäusen $^1/_1$, $^1/_2$, $^1/_5$, $^1/_{10}$ u. s. w. subcutan injicirt. Die Verdünnung geschah unmittelbar vor der Injection; die jedesmal eingespritzte Flüssigkeitsmenge betrug 1 ccm. Das Resultat ist in der folgenden Tabelle III notirt.

Die Tabelle bedarf keiner weiteren Erläuterung. Sie stellt eine vollständige Bestätigung der von Madsen erhobenen Befunde dar und zeigt die besprochene Erscheinung in klarer Weise. Dabei ist es bemerkenswerth, dass es keinen wesentlichen Unterschied macht, ob die Verdünnung des Originalgemisches und die Injection sofort nach Her-

stellen der Mischung oder nach dreistündigem Stehen erfolgt, wenngleich bei sofortiger Injection das Phänomen immerhin markanter in Erscheinung tritt.

Tabelle III.

Von dem Gemisch (0,1 Toxin + 0,0006 Antitoxin) wurden injicirt:	Die Injection erfolgte: a) sofort nach dem Herstellen der Mischung		b) nach 3 stündigem Stehen der Originalmischung	
	Verhalten	Bemerkungen	Verhalten	Bemerkungen
1/1	lebt	2 Tage krank	lebt	3 Tage krank
1/2	„	4 „ „	„	3 „ „
1/5	$\dagger_{2}$	—	„	5 „ „
1/10	$\dagger_{1^1/_2}$	—	$\dagger_{3}$	—
1/20	$\dagger_{2}$	—	$\dagger_{3}$	—
1/50	$\dagger_{2}$	—	$\dagger_{5}$	—
1/75	$\dagger_{2}$	—	$\dagger_{4}$	—
1/100	$\dagger_{3}$	—	lebt	2 Tage krank

Ein tieferer Einblick in dieser Hinsicht wurde erst durch die Heranziehung des Kaninchens zu den Versuchen ermöglicht, indem hierbei die Applicationsart der Toxin-Antitoxin-Gemische variirt werden konnte und die intravenöse Injection zur Anwendung kam. Eine vergleichende Bestimmung der L†-Werte für Kaninchen bei subcutaner und intravenöser Injection führte bereits zu markanten Unterschieden. Wurden nämlich die Gemische nach dreistündigem Stehen bei Zimmertemperatur injizirt, so erwiesen sie sich bei intravenöser Einverleibung erheblich toxischer als bei subcutaner Injection. Wenn aber nach Herstellung der Gemische 24 Stunden gewartet wurde, so war diese Differenz nahezu völlig ausgeglichen. In Tabelle IV sei ein derartiges Versuchsbeispiel mitgetheilt.

Tabelle IV.

A.

L†-Bestimmung nach 3 stündigem Stehen.

Toxinmenge	Antitoxinmenge	Subcutan		Intravenös	
		Verhalten	Bemerkungen	Verhalten	Bemerkungen
0,1	0,0004	$\dagger_{4}$	—	$\dagger_{2}$	—
0,1	0,0007	lebt	2 Tage krank	$\dagger_{3}$	—
0,1	0,001	—	—	$\dagger_{3}$	—

B.

L+-Bestimmung nach 24 stündigem Stehen.

Toxinmenge	Antitoxinmenge	Subcutan Verhalten	Subcutan Bemerkungen	Intravenös Verhalten	Intravenös Bemerkungen
0,1	0,0001	$\dagger_{3}$	—	$\dagger_{2}$	—
0,1	0,0002	$\dagger_{4}$	—	$\dagger_{4}$	—
0,1	0,0004	$\dagger_{17}$	—	$\dagger_{16}$	—
0,1	0,0007	lebt	munter	lebt	3 Tage leicht krank
0,1	0,001	—	—	„	munter

Wie die Tabelle zeigt, haben sich die Gemische nach einem Lagern von 24 Stunden bei subcutaner Injection ebenso giftig, wie bei der nach 3 Stunden erfolgten Injection, oder nur sehr geringgradig abgeschwächt erwiesen, während bei intravenöser Einführung eine sehr bemerkenswerthe Entgiftung durch das 24stündige Stehen in Erscheinung tritt. Wir haben es hier beim Botulismusgift offenbar mit denselben Verhältnissen zu thun, wie sie Morgenroth für das Diphtheriegift beschrieben hat. Morgenroth[1]) fand, dass der Reactionsverlauf bei der Vereinigung von Diphtherietoxin und Antitoxin ein langsamer ist. Die zeitlichen Verhältnisse kamen aber nur bei intravenöser Injection der Toxin-Antitoxingemische zum Ausdruck. Dagegen hatte die Zeit der Digestion bei subcutaner Injection nicht den geringsten Einfluss auf die toxische Wirkung der Gemische. Morgenroth hat daher angenommen, „dass im Unterhautbindegewebe besondere Bedingungen vorliegen, welche die Vereinigung von Toxin und Antitoxin beschleunigen,“ und dabei insbesondere die Mitwirkung im positiven Sinne katalytischer Einflüsse zur Erklärung herangezogen[2]). Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir auch die mitgetheilten Unterschiede im Verhalten der Toxin-Antitoxingemische beim Botulismusgift im gleichen Sinne auffassen, d. h. als die Folge eines trägen Reactionsverlaufs, der im subcutanen Gewebe eine deutliche, wenn auch nicht absolute Beschleunigung, wie in Morgenroth's Diphtherieversuchen, erfährt.

In Hinblick auf diese Feststellungen könnte man für das Zustandekommen der grösseren Toxicität kleinerer Fractionen eines relativ neutralen Toxin-Antitoxin-Gemisches den Umstand verantwortlich machen, dass das Originalgemisch bei der subcutanen Injection überhaupt noch nicht neutralisirt ist und erst durch die katalytische Wirkung des subcutanen Gewebes seine endgültige Neutralisation erfährt. Es wäre dann denkbar, dass diese katalytische Wirkung bei abnehmender Concentration des Toxin-Antitoxin-Gemisches geringer werden würde, so dass sich die concentrirte Ausgangslösung ungiftig erwiese, während ein geringer Theil derselben durch das Fehlen der neutralisirenden katalytischen Wirkung noch giftige Wirkungen entfalten könnte. Das würde immerhin die beobachteten Erscheinungen bis zu einem gewissen Grade erklären. Es schien daher von besonderem Interesse, die Versuche mit Umgehung der katalytischen Wirkung des subcutanen Gewebes mit intravenöser Injection an Kaninchen zu wiederholen. Eine Neueinstellung des L†-Werthes an Kaninchen ergab folgende Werthe in Tabelle V.

Es wurden nun auf Grund der L†-Bestimmungen zwei Reihen von Kaninchen Verdünnungen von folgenden Gemischen injicirt:

a) 0,5 Toxin + 0,004 Antitoxin nach 3 stündigem Stehen.

b) 0,5 Toxin + 0,003 Antitoxin nach 24 stündigem Stehen.

1) J. Morgenroth, Untersuchungen über die Bindung von Diphtherietoxin und -Antitoxin, zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Constitution des Diphtheriegiftes. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 48. 1904; s. auch Berl. klin. Wochenschr. 1904. No. 20.

2) Einen positiven Katalysator (Conductor) hat bekanntlich auch von Behring im frischen Tetanusheilserum angenommen (cf. Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 35.)

Tabelle V.

Toxinmenge	Antitoxinmenge	Intravenöse Injection nach: 3 stündigem Stehen		24 stündigem Stehen	
		Verhalten	Bemerkungen	Verhalten	Bemerkungen
0,5	0,001	—	—	$\dagger_2$	—
0,5	0,0015	—	—	$\dagger_3$	—
0,5	0,002	$\dagger_2$	—	$\dagger_6$	—
0,5	0,003	$\dagger_4$	—	lebt	2 Tage krank
0,5	0,004	$\dagger_{13}$	—	—	—
0,5	0,005	lebt	munter	—	—

Das Versuchsresultat zeigt Tabelle VI.

Tabelle VI.

Von den Gemischen wurden injicirt:	Gemisch a.		Gemisch b.	
	Verhalten	Bemerkungen	Verhalten	Bemerkungen
$^1/_1$	lebt	2 Tage krank	lebt	munter (?)
$^1/_2$	$\dagger_5$	—	„	„
$^1/_4$	$\dagger_5$	—	„	lange Zeit krank
$^1/_8$	lebt	4 Tage krank	„	munter (?)
$^1/_{16}$	„	munter	„	einige Tage krank
$^1/_{32}$	„	„	„	munter

Die Tabelle zeigt zunächst, dass auch bei intravenöser Injection die gesteigerte Giftigkeit kleinerer Mengen der Toxin-Antitoxin-Gemische deutlich zum Ausdruck kommt, und wir werden danach annehmen müssen, dass bereits neutralisirte Toxin-Antitoxin-Gemische beim Verdünnen giftiger werden, d. h. dass eine Dissociation der neutralisirten Toxin-Antitoxin-Verbindung beim Verdünnen stattfindet. Diese Dissociationsfähigkeit schwindet, wie aus Tabelle VI b zu ersehen ist, beim längeren Stehen der Gemische nahezu ganz. Nach 24 stündigem Lagern vor Herstellung der Verdünnungen ist in der That eine wesentliche Toxicitätserhöhung nicht mehr wahrzunehmen, und dies ist um so beweisender, als das 24 Stunden gelagerte Gemisch nur $^3/_4$ derjenigen Antitoxinmenge enthielt, welche zur Herstellung des nach 3 Stunden bestimmten Gemisches verwandt wurde. Wir müssen daher zwei Phasen des Reactionsverlaufs annehmen, eine erste Phase, in der die Neutralisation bereits eingetreten ist, durch die Verdünnung aber ein Theil der Toxin- und Antitoxincomponenten wieder in Freiheit gesetzt werden kann, und eine zweite Phase, in der dies nicht mehr oder nur in geringem Grade möglich ist. Diese beiden Phasen entsprechen vollständig den von Ehrlich vertretenen Anschauungen über die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Wir müssen annehmen, dass bei der sich zwischen Toxin und Antitoxin abspielenden Reaction einem Stadium einer gewissen Reversibilität eine secundäre Verfestigung der Toxin-Antitoxin-Verbindung folgt. Diese secundäre Verfestigung findet den prägnantesten Ausdruck

in dem Danysz-Dungern'schen Kriterium[1], d. h. in der Toxicitätserhöhung von Toxin-Antitoxin-Gemischen durch fractionirten Zusatz des Toxins. Das erste Stadium der Reversibilität documentirt sich in dem uns beschäftigenden Phänomen der Toxicitätserhöhung bei der Verdünnung der Gemische. Dass die Vereinigung von Toxin und Antitoxin in concentrirten Lösungen rascher erfolgt, als in verdünnten, ist ja eine altbekannte, von Ehrlich von Anfang an betonte Thatsache. Neuartig ist freilich der Umstand, dass bereits neutralisirte, concentrirte Toxin-Antitoxingemische durch Verdünnen der Lösung so hochgradig in ihre Componenten zerfallen können. Der Vorgang erinnert in gewissem Sinne an die in der Chemie mannigfach bekannten Erscheinungen der hydrolytischen Dissociation. So vereinigen sich, um nur ein Beispiel zu erwähnen, Essigsäure und Alkohol zu Aethylacetat. Umgekehrt zerfällt aber Aethylacetat beim Verdünnen mit Wasser in die beiden Componenten Essigsäure und Alkohol. Ersetzen wir die Essigsäure durch das Toxin, den Alkohol durch das Antitoxin, das resultirende Reaktionsproduct Aethylacetat durch die neutrale Toxin-Antitoxin-Verbindung, so finden wir in dem beschriebenen Verdünnungsphänomen die entsprechenden Verhältnisse wieder. Man kann also die Versuchsergebnisse auch dahin ausdrücken, dass es gelingt, aus dem neutralen Toxin-Antitoxingemisch durch Verdünnen die beiden Componenten Toxin und Antitoxin bis zu einem gewissen Grade wiederzugewinnen. Nur ist diese Möglichkeit eben offenbar nur eine relativ kurze Zeit lang gegeben, indem die secundäre Verfestigung später diesem Trennungsmittel gegenüber trotzt. Dass es aber durch besondere Eingriffe auch gelingt, nach sehr langer Zeit aus einem neutralen Gemisch das Toxin abzuspalten, ergiebt sich aus den soeben erschienenen, sehr interessanten Untersuchungen Morgenroth's. Morgenroth[2]) zeigte die wichtige Thatsache, dass aus neutralen Gemischen von Cobragift und Antitoxin durch Einwirkung von Salzsäure das Toxin und Antitoxin quantitativ wieder gewonnen werden kann, und erblickt in dieser Feststellung mit Recht ein wesentliches Postulat der chemischen Theorie der Toxin-Antitoxinverbindung. Dass dieses Verhalten der von Ehrlich begründeten structurchemischen Auffassung der Toxin-Antitoxinverbindung durchaus nicht widerspricht, hat schon Morgenroth hervorgehoben. Es scheint eben nach Verfestigung der Verbindungen nur durch tiefgreifende Einwirkungen, wie sie durch die Salzsäure oder bei Glykosiden durch gewisse Fermente verursacht werden, eine Abspaltung möglich zu sein. Dagegen ist das von uns behandelte Verdünnungsphänomen, wie wir gesehen haben, offenbar nur in dem ersten Stadium einer lockeren Bindung zu erzielen, während die verfestigte Bindung durch die einfache Verdünnung nicht mehr zu trennen ist. Eine Analyse der Reactionen im Sinne des Guldberg-Waage'schen Gesetzes erscheint

---

1) Conf. von Dungern, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 8 u. 9. — H. Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1904. No. 16 und Centralbl. f. Bakteriol. I. Abth. Originale. 37. Bd. H. 2. 1904.

2) J. Morgenroth, Ueber die Wiedergewinnung von Toxin aus seiner Antitoxinverbindung. Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 50.

natürlich auch danach, wie nach den bisherigen Erfahrungen ausgeschlossen. Ebenso muss Widerspruch dagegen erhoben werden, die Verhältnisse vom Standpunkte der Colloidchemie aufzufassen. Die Veranlassung dazu ist in rein äusserlichen Analogien gelegen, die nicht dazu berechtigen, die strukturchemische Betrachtungsweise, welche allein bisher dem Gesammtgebiet der Erscheinungen gerecht werden konnte, zu verlassen.

Dass nicht etwa doch besondere vitale Einflüsse das Zustandekommen der mit der Verdünnung fortschreitenden Giftigkeit veranlassen, zeigt insbesondere der Umstand, dass es uns, wie schon eingangs erwähnt, auch gelungen ist, dieselben Verhältnisse in Reagensglasversuchen mit dem Arachnolysin, dem hämolytischen Princip der Kreuzspinne[1]), zu reproduciren.[2])

Das zu unseren Versuchen verwandte antitoxische Serum war durch Immunisirung von Kaninchen mit Arachnolysin gewonnen. Das Arachnolysin eignet sich für derartige Versuche gut, da es sehr resistent ist und die Reaction zwischen Arachnolysin und Antilysin nach einer Stunde practisch für abgeschlossen gelten kann. In der ersten Stunde nimmt die Reaction allerdings einen allmählichen Verlauf. Als Blut kam je 1 ccm 5 proc. Kaninchenblutaufschwemmung in Anwendung. Es wurden 0,2 ccm Arachnolysin (etwa 200 complet lösenden Dosen entsprechend) mit verschiedenen Mengen Antilysin versetzt und die Gemische mit physiologischer Kochsalzlösung auf ein gleiches Volumen von 8 ccm gebracht. Die erste Titrirung des Gemisches erfolgte in dem folgenden Versuchsbeispiel nach einer Stunde, eine zweite nach 24 Stunden. Der Inhalt jedes Röhrchens wurde mit Kochsalzlösung auf insgesammt 2 ccm gebracht. Das Resultat zeigt Tabelle VII.

Wie die Tabelle zeigt, ist also auch bei relativ frischen Arachnolysin-Antilysin-Gemischen das Verdünnungsphänomen in eclatanter Weise zu demonstriren. 24 Stunden gelagerte Gemische aber haben die Fähigkeit, in kleineren Mengen

1) Conf. H. Sachs, Zur Kenntniss des Kreuzspinnengiftes. Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. Bd. II. 1902.

2) Anmerkung. Zwar giebt bereits Madsen (l. c.) an, die gleichen Beobachtungen bei der Entgiftung des Saponins durch das Cholestearin gemacht zu haben. Jedoch scheinen uns die von ihm angeführten Versuche einen solchen analogisirenden Schluss nicht zu rechtfertigen. Man bemerkt zunächst, dass schon die Bestimmungen der hämolytischen Wirksamkeit des Saponins auffällige Unregelmässigkeiten aufweisen, dass also bereits das Saponin an und für sich in seinen Versuchen in kleineren Dosen stärker wirkte als in grösseren. Auch bei der Titrirung der Saponin-Cholestearin-Gemische sind Zonen mit starker Wirkung notirt, von denen aus die Hämolyse sowohl bei vermehrter, als auch bei verminderter Menge abnimmt. Ausschlaggebend aber ist, dass dieser Abnahme nach oben wieder eine progrediente Zunahme der hämolytischen Wirkung folgt, welche bei den grössten Mengen der Gemische ihr Maximum erreicht. Es ist also ersichtlich, dass diese Versuche Madsen's mit mit den von ihm, wie auch von uns beobachteten Erscheinungen beim Botulismusgift nichts zu thun haben können. Wodurch die Unregelmässigkeiten seiner Saponin-Cholestearin-Reihen verursacht sind, müssen wir dahingestellt sein lassen. Der Mechanismus der Einwirkung des Cholestearins auf Saponin ist ja auch offenbar ein ganz anderer, als derjenige der Toxin-Antitoxin-Reaction.

Tabelle VII.

A.

Bestimmung der hämolytischen Wirksamkeit der Gemische nach 1 Stunde.

Mengen der Gemische	Das Gemisch bestand aus 0,2 cc Arachnolysin + Antiarachnolysin:				
ccm	2,4 cc	2,0 cc	1,6 cc	1,2 cc	0,8 cc
1,0	0	0	Spürchen	mässig	complet
0,5	0	0	Spur	„	„
0,25	0	Spürchen	mässig	stark	„
0,15	0	Spur	complet	„	„
0,1	0	„	mässig	mässig	„
0,05	Spürchen	wenig	„	„	„
0,025	„	Spur	wenig	wenig	stark
0,015	„	„	Spur	„	„
0,01	„	Spürchen	Spürchen	„	mässig

B.

Bestimmung der hämolytischen Wirksamkeit der Gemische nach 24 Stunden.

Mengen der Gemische ccm	2,4 cc	2,0 cc	1,6 cc	1,2 cc	0,8 cc
1,0			Spürchen	mässig	complet
0,5			Spur	„	„
0,25			„	stark	„
0,15			„	„	„
0,1	0	0	„	mässig	„
0,05			„	„	„
0,025			Spürchen	„	stark
0,015			„	wenig	„
0,01			„	Spur	„

giftiger zu wirken, sehr erheblich eingebüsst. Immerhin ist die Erscheinung auch nach 24 Stunden noch angedeutet, und selbst nach 48 und 72 Stunden ist sie noch in sehr geringem Grade zu bemerken. Die Ergebnisse mit dem Kreuzspinnengift entsprechen also vollkommen unseren beim Botulismusgift erhobenen Befunden, und ihre Erklärung ist in den bereits gegebenen Ausführungen zu suchen.

Wir möchten aber eine sehr bemerkenswerthe Beobachtung, auf die wir gestossen sind, nicht unerwähnt lassen. Als wir nämlich diesen Sommer unsere ein Jahr und länger zurückliegenden Untersuchungen wieder aufnahmen, war es uns nicht möglich, mit den alten aufbewahrten Seris die Erscheinung zu reproduciren. Die Reihen verliefen stets regelmässig, und eine höhere Giftigkeit durch das Verdünnen war auch nicht angedeutet zu erhalten. Wir stellten uns daher frische antilytische Sera durch Immunisirung einer Reihe von Kaninchen dar, und mit diesen erhielten wir ohne weiteres wieder das beschriebene paradoxe Phänomen. Ueber die Ursache dieses merkwürdigen Unterschiedes im Verhalten des frischen und gelagerten Antitoxins können wir nur Vermuthungen hegen. Man könnte annehmen, dass sich vielleicht beim Lagern des Serums eine avidere Abart des Antitoxins bildete. Allerdings sprechen die bisher über antitoxische und baktericide Sera gesammelten Erfahrungen nicht in diesem Sinne, da bei alten Seris wohl Abschwächungen, aber niemals Ver-

stärkungen des antitoxischen Effects bemerkt wurden. Viel näher liegt es daher anzunehmen, dass sich im Serum Stoffe finden, denen eine Wirkung im Sinne von negativen Katalysatoren zuzuschreiben wäre. Während die bereits erwähnten positiven Katalysatoren eine Beschleunigung der Toxin-Antitoxinreaction herbeiführen, würden unsere negativen Katalysatoren die Verfestigung der Verbindung hemmen. So könnte also im frischen Antiarachnolysinserum der negative Katalysator durch die Retardirung der Verfestigung die Dissociation der Verbindung beim Verdünnen ermöglichen, während im alten Serum dieser hemmende Factor fehlt und die dadurch rasch erfolgende Verfestigung die Demonstration des Verdünnungsphänomens vereitelt.

Wie dem auch sei, jedenfalls glauben wir als wichtige Consequenz unserer Beobachtungen hervorheben zu müssen, dass der zeitliche Verlauf der Neutralisation von Toxin und Antitoxin an und für sich noch keine directen Schlüsse zulässt. Wir haben gesehen, dass gewisse Factoren, welche den Reactionsverlauf tiefgreifend beeinflussen, niemals auszuschliessen sind, indem die Existenz von Katalysatoren im positiven Sinne bereits angenommen werden musste, die Mitwirkung negativer Katalysatoren durch unsere Untersuchungen wahrscheinlich gemacht worden ist. Es erscheint daher unmöglich, aus einer einfachen zahlenmässigen Registrirung des Versuchs bindende Schlüsse auf das absolute Vereinigungsbestreben bei der Toxin-Antitoxinreaction zu ziehen.

III.

Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institut in Wien.

Ueber die Schwankungen der Präcipitinreaction im normalen und pathologischen Serum.

Von

Dr. **Ernst Pribram.**

Seit der practischen Verwerthung der Präcipitinreaction in der gerichtlichen Medicin durch Uhlenhuth (1) und Wassermann und Schütze (2), war eine grosse Zahl von Untersuchungen darauf gerichtei, die Empfindlichkeit der Reaction für die Sera verwandter Thierarten zu prüfen [Nutall (3), Kister u. Wolff (4) u. a.], nur wenige hingegen beschäftigten sich mit den feineren Differenzen, welche die Sera verschiedener Individuen einer Tierart aufweisen könnten.

Die älteste diesbezügliche Angabe stammt von Uhlenhuth, der angiebt, dass ein mit Hahnserum gewonnenes hochwertiges Immunserum im Hahnserum einen stärkeren Niederschlag erzeuge als im Serum einer geschlechtsreifen Henne. Später fanden Halban u. Landsteiner (5), dass mütterliches Serum mehr präcipitirbare Substanz enthalte als kindliches. Der einzige, allerdings recht unvollkommene Versuch, die Präcipitinraction pathologischer Sera untereinander zu vergleichen, rührt von Bermbach (6) her, der die Sera von 11 Kranken prüfte. Durch die geringe Menge an Serum war Bermbach in der Ausführung seiner Untersuchungen ausserordentlich beschränkt. Er fügte zu 5 ccm einer 2 proc. oder 4 proc. Serumverdünnung wechselnde Mengen präcipitirenden Immunserums. Wie schon aus den Versuchen Schur's (7) hervorgeht, verläuft die Zunahme der Präcipitatmenge bei Zusatz wachsender Mengen Immunserums (Präcipitins) stets ungefähr nach einem bestimmten Gesetze. Dagegen zeigen verschiedene Immunsera bedeutende Differenzen, wenn man zu wechselnden Concentrationen Normalserums (wie das zur Immunisirung verwendete Serum bezeichnet werden soll), constante Mengen Immunserums zusetzt. Da ich bei meinen Untersuchungen zu dem gleichen Resultate kam, und fand, dass bei Anstellung quantitativer Versuche mit verschiedenen Concentrationen Normalserums die Menge des angewandten Präcipitins lediglich die Niederschlagsmenge, höchstens noch die Reactionsbreite, jedoch stets in gleichem Sinne beeinflusst, verwendete ich in der Regel die gleiche Präcipitinmenge (0,5 ccm). Ferner war ich darauf bedacht, ein möglichst grosses Material zur Verfügung

zu haben, und benutzte deshalb als Normalsera die Sera von über 30 menschlichen Leichen, 2 Sera von Aderlässen, 1 durch Nasenbluten gewonnenes. Mit einigen dieser Sera wurden Kaninchen (im ganzen 14) vorbehandelt, wobei auf die Provenienz des zur Vorbehandlung verwendeten Serums geachtet wurde. Um schwach wirkende Sera, also solche von geringem Reactionsumfang zu erhalten, wurde eine einmalige Injection von 2 ccm in die Ohrvene der Kaninchen vorgenommen, nach 10—14 Tagen das Tier entblutet. Zur Erzeugung stark präcipitirender Sera genügt eine dreimalige Behandlung mit je 2—3 ccm im Laufe von 2 Monaten. Doch wurden einige Thiere auch länger, mit etwas grösseren Mengen vorbehandelt.

Um einige Nebenfragen zu lösen, wurden auch Affensera (Normal- und Immunsera), Sera von Hähnen und Hennen und Pferdesera zur Untersuchung herangezogen.

Methode: Die angewendete Methode war durchwegs die von Schur angegebene. In dickwandige, an ihrem unteren Ende in einen schmalen cylinderförmigen, graduirten Ansatz auslaufende Glasröhrchen wurde je 1 ccm Normalserum in verschiedenen Concentrationen (1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8, . . . 1 : 500, 1 : 1000) und eine bestimmte Menge (0,5 ccm) präcipitirenden Serums gebracht, und nach 24 Stunden in Holzhülsen (gleichlang, bei gleicher Tourenanzahl), centrifugirt. Die Niederschlagsmenge wurde dann abgelesen[1]).

Bei allen Untersuchungen wurde geachtet:

1. auf die Reactionsbreite,
2. auf die Lage des Niederschlags-Maximums

$$\left(\text{Verhältniss} = \frac{\text{Präcipitinmenge}}{\text{Menge der präcipitablen Substanz}}\right),$$

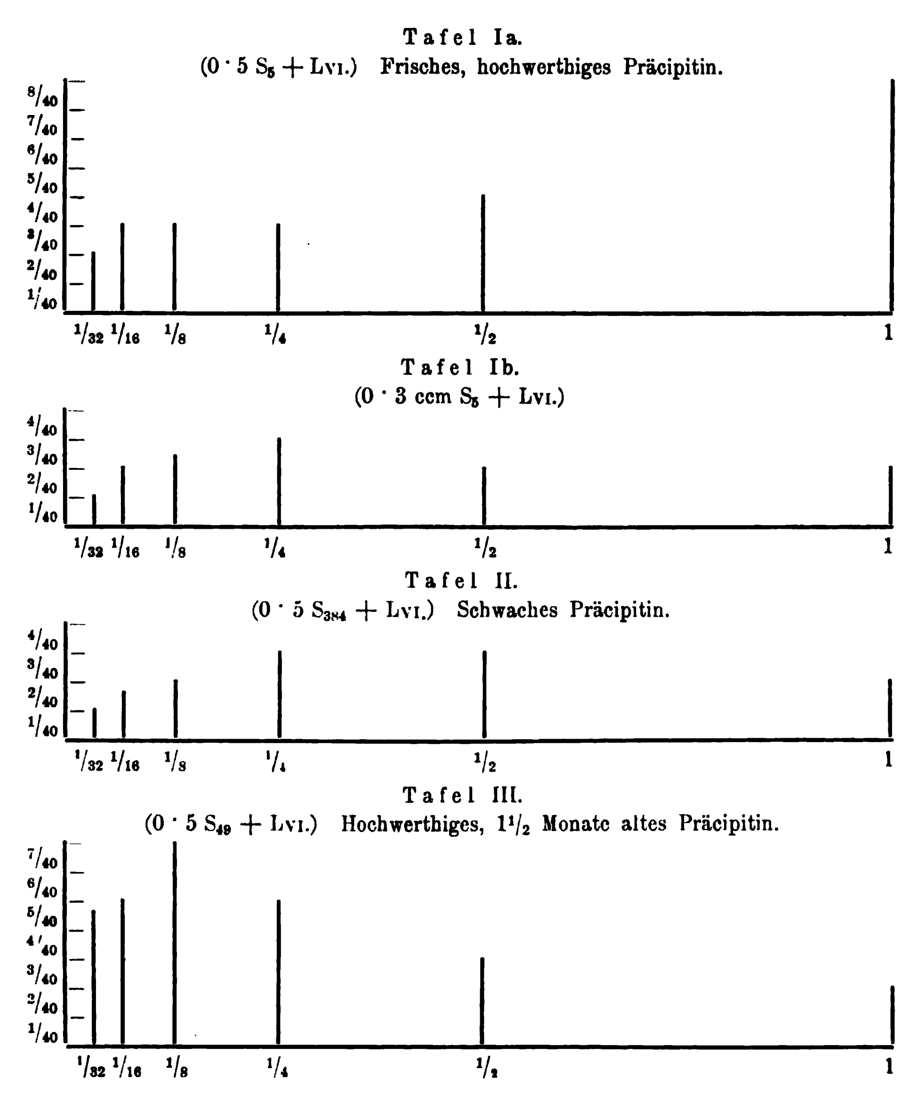
3. die Menge des Präcipitates bei den verschiedenen Concentrationen des Normalserums.

1. Einfluss des Alters der Sera auf den Verlauf der Reaction.

Um die erhaltenen Resultate richtig zu deuten, muss eine Reihe von Nebenumständen berücksichtigt werden, die sich im Laufe der Untersuchungen von selbst ergeben, durch deren Ausserachtlassung jedoch leicht individuelle Differenzen vorgetäuscht werden können. Vergleichbare Resultate bekommt man nur dann, wenn man entweder ein und

1) Anmerkung: Hamburger (8), der diese Methode kürzlich einer Kritik unterwarf, tadelt zunächst den Uebelstand, dass die Niederschläge trotz gleichlangen Centrifugirens nicht stets gleich dicht ausfallen. Die Berechtigung dieses Einwandes kann nicht bestritten werden, doch sind die Unterschiede nicht bedeutend, und müssen als in die Fehlergrenzen fallend angesehen werden. Auf geringere Unterschiede als $^1/_{40}$ (also 1 Theilstrich) kam es bei den hier beschriebenen Untersuchungen auch niemals an. Die Uebereinstimmung der Resultate spricht gerade zu Gunsten der Methode. Der zweite von Hamburger erwähnte Nachtheil — Verwendung bedeutender Serummengen für jeden Versuch — machte sich allerdings recht häufig fühlbar, schliesst aber keine Fehlerquelle in sich. Hier ist übrigens zu bedenken, dass etwaige Fehler in der Methode gerade bei Verwendung grösserer Mengen von Serum und Ablesung grösserer Volumina sich weniger fühlbar machen als bei Verwendung enger Capillaren.

dasselbe Präcipitin auf verschiedene Normalsera oder ein Normalserum mit verschiedenen Präcipitinen untersucht. Inwieweit hierbei **Menge**, **Stärke** und **Empfindlichkeit** des Präcipitins eine Rolle spielen, geht aus nebenstehenden Tafeln I, II und III hervor. In allen 3 Fällen kam dasselbe Normalserum (L VI) zur Verwendung.



Erklärung: Auf der Ordinate wurden in allen 4 Tafeln die Concentrationen des (von einer Myodegeneratio cordis stammenden) Leichenserums No. VI (= L_{VI}) aufgetragen, auf der Abscisse die Niederschlagmengen in $^1/_{40}$ ccm. $^1/_{40}$ I = $^1/_{40}$ cm³ Niederschlagsmenge. ⊢⊣ = $^1/_{32}$ cm³ Leichenserum (1 cm³ einer Verdünnung 1 : 32).

In **Tafel Ia** wurden je 0 · 5 ccm des Immunserums eines mit Menschenserum vorbehandelten Kaninchens (No. 5) = S_5, in **Tafel Ib** je 0 · 3 ccm desselben Serums (S_5) zugesetzt. — Die verschiedene Lage des Maximums dürfte darauf zurückzuführen sein, dass ein Ueberschuss präcipitabler Substanz (in Tafel Ib bei 1 u. $^1/_2$) einen Theil des Präcipitins an der Präcipitation hindert. (Kein constanter Befund.)

Tafel II: 0 · 5 ccm des Kaninchenimmunserums 384 (S_{384}) sind ebenso stark wie 0 · 3 ccm S_5 auf Tafel Ib.

Tafel III: Das hier verwendete Kaninchenimmunserum No. 49 (S_{49}) ist $1^1/_2$ Monate alt; es zeigt sein Maximum bei der Concentration des Leichenserum 1 : 8, während es bei einer früheren Untersuchung das Maximum bei 1 : 2 hatte (vergl. Text).

Auf die bereits von Schur (l. c.) constatirten Erscheinungen soll hier, da sie mit den meisten Beobachtungen im Einklang stehen, nicht weiter eingegangen werden. Was für meine Untersuchungen jedoch von Wichtigkeit war, ist die Thatsache, dass sowohl das Präcipitin als auch das Normalserum im Laufe der Zeit Aenderungen erfahren, welche, wie schon aus den mitgetheilten Tafeln hervorgeht, die Gestalt der Curven erheblich beeinflussen.

Das Alter des präcipitirenden Serums scheint vor Allem für die Lage des Maximums, also das Verhältniss $\frac{\text{Präcipitin}}{\text{präcipitirbare Substanz}}$ oft ausschlaggebend zu sein. Dies geht aus einer grösseren Anzahl von Beobachtungen hervor, so z. B. aus Tafel III. Noch eklatanter zeigte sich die Verschiebung des Maximums bei einem Serum, das 3 Monate nach seiner ersten Auswerthung zur Untersuchung kam und ohne Antisepticum aufbewahrt worden war; der Ort des Maximums war von der Concentration 1 : 8 auf die Concentration 1 : 32 gewandert. In einem anderen, ebenfalls 3 Monate aufbewahrten Serum von 1 : 4 bei der ersten Auswerthung, auf 1 : 500 bei Reaction mit 4 verschiedenen (frischen) Leichenseren. Diese zeigten ihrerseits das erwähnte Verhalten nur bei Anwendung des genannten Präcipitins, und verhielten sich anderen gegenüber durchaus normal. Das Verhältniss $\frac{\text{Präcipitin}}{\text{präcipitable Substanz}}$ beim Maximum war also in diesem Falle bei ein und demselben Immunserum von 2 auf 250 gestiegen, ein Werth, den ich bei keinem anderen Menschenserum beobachtete, der hingegen bei Pferdeserum, besonders schwachen Präcipitinen gegenüber, als Regel anzusehen ist (s. unten). Die Stärke des Präcipitins war dabei unbedeutend gesunken, die Präcipitatmengen des Maximums also annähernd gleich: Kan. 279, vorbehandelt mit 2 ccm Leichenser., entblutet 21. II. 05.

1. Versuch Anfang März 1905: $0 \cdot 5\, S_{279} + 1$ ccm Leichenser. A:

$$1:2\,\frac{3}{40}\quad 1:4\,\frac{2}{40}\quad 1:8\,\frac{1}{40}\quad 1:16\,\frac{1}{40}\quad 1:32 > \frac{1}{40}\quad 1:64\,\frac{1}{80}\ldots$$

2. Versuch Ende Mai 1905: $0 \cdot 5\, S_{279} + 1$ ccm Leichenser. I:

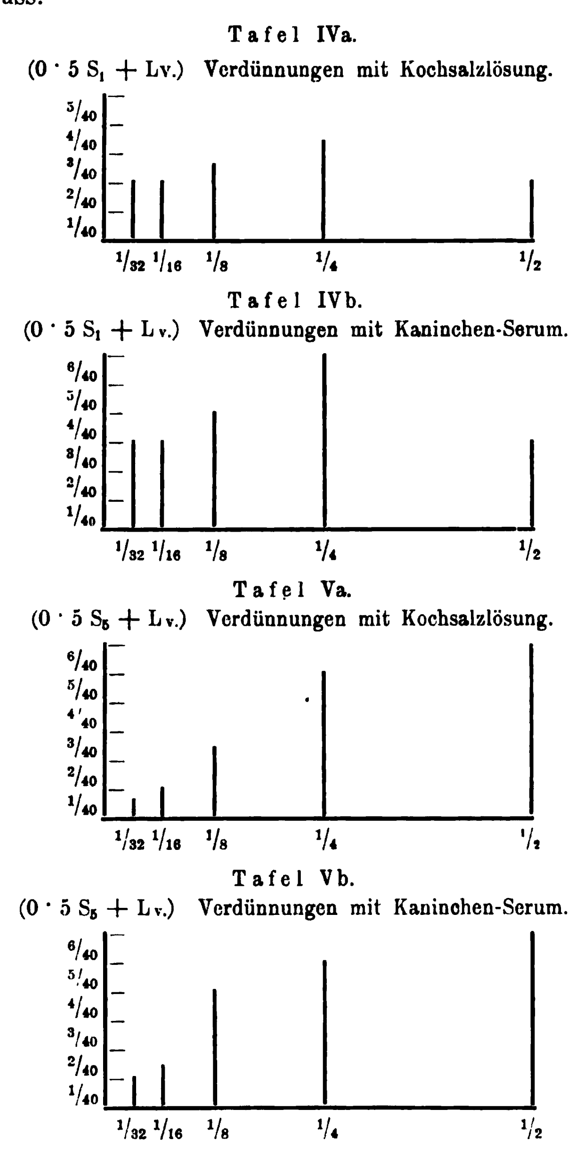
$$1:2\,\frac{1}{80}\quad 1:4\,\frac{1}{40}\quad 1:8\,\frac{1}{40}\quad 1:16\,\frac{1}{40}\quad 1:32\,\frac{1}{40}\quad 1:64\,\frac{1}{40}\quad 1:128\,\frac{1}{40}$$

$$1:256 < \frac{1}{40}\quad 1:500 : \frac{2}{40}\quad 1:1000 < \frac{1}{40}\quad 1:2000\,\frac{1}{40}\ldots$$

Derselbe Befund bei 3 anderen Leichenseris (Tafel XIII).

Auch das Alter des Normalserums spielt eine Rolle. Die Lage des Maximums wird in gleichem Sinne beeinflusst, wie durch das Alter des Präcipitins, jedoch nicht in so erheblichem Maasse. (Vgl. Tafel IVa)

u. Va).) Hingegen wird die Menge des Präcipitates stärker beeinträchtigt als dort. Hier konnte ich eine eigenthümliche Erscheinung beobachten: Machte ich nämlich die Verdünnungen statt mit NaCl-Lösung mit normalem Kaninchenserum (das mit dem verwendeten Menschenserum keinen Niederschlag gab), so erhielt ich bei Verwendung alter Leichensera eine auffallende Verstärkung ihrer Präcipitirbarkeit, besonders in der Gegend des Maximums [vgl. Tafel IV a) u. b) u. Tafel V a) u. b), das gleiche Verhalten konnte noch in einem anderen Falle beobachtet werden]. Auf den Ort des Maximums hat die Verdünnung mit Kaninchenserum keinen Einfluss.



Tafel IVa.
(0 · 5 S_1 + Lv.) Verdünnungen mit Kochsalzlösung.

Tafel IVb.
(0 · 5 S_1 + Lv.) Verdünnungen mit Kaninchen-Serum.

Tafel Va.
(0 · 5 S_5 + Lv.) Verdünnungen mit Kochsalzlösung.

Tafel Vb.
(0 · 5 S_5 + Lv.) Verdünnungen mit Kaninchen-Serum.

Erklärung. Tafel IVa u. IVb: Der Vergleich der beiden Tafeln zeigt die bedeutend verstärkte Präcipitation bei Verdünnung des Normalserums (Lv) mit

normalem Kaninchenserum (Tafel IVb) statt mit NaCl-Lösung (Tafel IVa). Das Kaninchenserum gab mit dem Leichenserum allein bei keiner Concentration einen Niederschlag.

Tafel Va u. Vb: Der gleiche Versuch wie IVa u. IVb. Hier ist die Förderung der Reaction durch Kaninchenserum eine minimale (in der Tafel kommt sie nicht ganz zum Ausdruck).

Vergleich von Tafel IV u. V: Die geringen Niederschlagsmengen in Taf. IVa sind nicht etwa darauf zurückzuführen, dass verschiedene präcipitirende Sera (S_1 u. S_5) zur Verwendung kamen, sondern darauf, dass dasselbe Leichenserum (L_V, das von einem Carcinom stammte), bei der Untersuchung in Tafel IVa bereits alt war, und keine grösseren Niederschläge mit dem (sonst hochwerthigen) S_1 gab, während es in Tafel Va noch in frischem Zustande in Verwendung kam.

Die Lage des Maximums wird weder in Tafel IVb noch in Tafel Vb durch Zusatz des Kaninchenserums tangirt.

2. Erklärung der normalen Schwankungen.

Bei der angewendeten Methode kommt vor Allem das Mengenverhältniss des Präcipitins zur präcipitablen Substanz in der Mischung in Betracht. Dieses ist abhängig: 1. von der Concentration der präcipitablen Substanz im Normalserum, 2. von der des Präcipitins im Immunserum. Die Concentration des Normalserums wird allerdings bei der angewendeten Methode variirt, doch ohne Rücksicht auf die (uns unbekannte) Anfangsconcentration.

Aus den oben geschilderten Veränderungen, welche die Sera nach längerer Zeit erleiden, geht hervor, dass sich sowohl der Gehalt des Normalserums an präcipitabler Substanz, als auch der des Immunserums an Präcipitin im Laufe der Zeit geändert haben muss. Es fragt sich nun, ob wir berechtigt sind, aus der Verschiebung der Lage des Optimums der Reaction (ohne Abnahme der Präcipitatmenge) auf eine Abnahme des Gehaltes an Präcipitin (bzw. präcipitabler Substanz) zu schliessen. Es handelt sich bei der Präcipitation um Ausflockung eines Colloids durch ein anderes: der Ueberschuss des einen verhindert die Ausflockung des anderen, und umgekehrt. [Neisser u. Friedemann (9), Galeotti (10), Biltz (11) u. a.] Nun sind vier Möglichkeiten vorhanden, dass das eine der Colloide im Ueberschuss auftritt:

1. Es handelt sich um ein sehr hochwerthiges Präcipitin. 2. Das Normalserum enthält sehr viel präcipitable Substanz. 3. Der absolute Präcipitingehalt ist zwar nicht besonders hoch, aber der Gehalt des Normalserums an präcipitabler Substanz ausserordentlich gering. 4. Der Präcipitingehalt ist sehr gering (bei schwachem oder altem Präcipitin, oder bei Verwendung geringerer Mengen starken Präcipitins, z. B. Tafel I b).

In allen diesen Fällen, die untereinander noch allerlei Combinationen zulassen, sollte die Lage des Reactionsoptimums nach einem Punkte höherer Verdünnung des Normalserums rücken. So liegen aber die Verhältnisse bei der Präcipitinreaction nicht, wovon ich mich durch folgende Versuche überzeugen konnte: engte ich nämlich das Normalserum[1]) ein, sodass ich eine höhere Anfangsconcentration der präcipi-

1) Es wurde hier durchwegs Pferdeserum und Pferdeserum-Präcipitin verwendet, da grosse Mengen Normalserums nöthig waren.

tablen Substanz herstellte, so wanderte — wie zu erwarten war — das Optimum thatsächlich nach einem Punkte höherer Concentration, wobei die absoluten Niederschlagsmengen nur am Orte des Maximums und oberhalb desselben grösser wurden. Der Versuch fiel folgendermaassen aus:

Kaninchen No. 434 (3 Inject. norm. Pferdeserums)

Niederschlagsmengen:

0 · 5 Ser.$_{434}$ + 1 ccm norm. Pf.-Ser. (D) conc. $\frac{2}{40}$ 1:2 $\frac{2}{40}$ 1:4 $\frac{2}{40}$
1 : 8 $< \frac{2}{40}$ 1:16 $\frac{3}{40}$ 1:32 $\frac{6}{40}$ 1:64 $\frac{6}{40}$ 1:128 $\frac{5}{40}$ 1:256 $\frac{3}{40}$
1 : 500 $\frac{2}{40}$ 1 : 1000 $\frac{1}{80}$.

6 ccm des Pferdeserums D wurden nun im Vacuum bei 45° auf 3 ccm eingedampft und die Präcipitation wiederholt:

0 · 5 Ser.$_{434}$ + 1 ccm eingedampftes Pf.-Ser. (D) conc. $\frac{1}{40}$ 1 : 2 $< \frac{1}{40}$
1 : 4 $> \frac{2}{40}$ 1 : 8 $> \frac{2}{40}$ 1 : 16 $> \frac{2}{40}$ 1 : 32 $\frac{2}{40}$ 1 : 64 $\frac{3}{40}$
1 : 128 $\frac{4}{40}$ 1 : 256 $> \frac{8}{40}$ 1 : 500 $\frac{5}{40}$ 1 : 1000 $< \frac{4}{40}$.

Zur Controlle wurde das Serum (D) ausserhalb des Vacuums gleichlang erwärmt, und die Präcipitation auch mit diesem Serum angestellt. Es zeigte sich, dass sein Optimum ebenfalls, jedoch bedeutend weniger (von 1 : 64 auf 1 : 128) verschoben war, was jedenfalls auf eine Concentrirung des Serums durch die langdauernde Erhitzung zurückzuführen ist:

0 · 5 S.$_{434}$ + 1 ccm erwärmtes Pf.-S. (D) 1 : 2 $\frac{2}{40}$ 1 : 4 $\frac{2}{40}$ 1 : 8 $\frac{2}{40}$
1:16 $\frac{2}{40}$ 1:32 $\frac{3}{40}$ 1:64 $\frac{4}{40}$ 1:128 $\frac{9}{40}$ 1:256 $\frac{7}{40}$ 1:500 $\frac{4}{40}$
1 : 1000 $\frac{2}{40}$.

Während also in diesen Fällen die erwartete Verschiebung des Maximums eingetreten war, konnte ich eine solche nicht erzielen, wenn ich das präcipitirende Serum concentrirte. Auf diese Weise gelang es zwar leicht, ein mässig stark oder schwach präcipitirendes Serum in ein hochwerthiges zu verwandeln, doch änderte sich die Lage des Optimums dabei weder in dem einen noch im anderen Sinne erheblich.

Die Versuche ergaben Folgendes:

Niederschlagsmengen:

0 · 5 Ser.$_{434}$ + 1 ccm Pf.-S. (D) conc. $\frac{2}{40}$ 1:2 $\frac{2}{40}$ 1:4 $< \frac{2}{40}$ 1:8 $< \frac{2}{40}$
1 : 16 $\frac{3}{40}$ 1 : 32 $\frac{6}{40}$ 1 : 64 $< \frac{6}{40}$ 1 : 128 $\frac{5}{40}$ 1 : 256 $\frac{3}{40}$
1 : 500 $\frac{2}{40}$ 1 : 1000 $\frac{1}{80}$ 1 : 2000 Spur.

Nun wurden 10 ccm des präcipitirenden Serums (434) im Vacuum auf 6 ccm eingedampft (bei 45°), dann abermals ausgewerthet:

$0 \cdot 5$ eingedampftes Ser._{434} + 1 ccm Pf.-S. (D) conc. $\frac{3}{40}$ $1:2\,\frac{3}{40}$

$1:4 < \frac{3}{40}$ $1:8\,\frac{4}{40}$ $1:16\,\frac{6}{40}$ $1:32\,\frac{10}{40}$ $1:64 < \frac{11}{40}$

$1:128 < \frac{12}{40}$ $1:256\,\frac{4}{40}$ $1:500\,\frac{4}{40}$ $1:1000\,\frac{2}{40}$.

Um den Einfluss langdauernder Erhitzung auszuschalten, wurden in einem zweiten Falle 30 ccm eines anderen präcipitirenden Serums (432) durch Stehenlassen (in einem offenen, mit Filtrirpapier bedeckten Petrischälchen) bei 37° im Brutschrank auf 5 ccm eingeengt.[1]) Dieser Versuch, bei welchem ausserordentlich hohe Präcipitatmengen erzielt wurden, zeigte noch deutlicher, als der vorhergehende, dass von einer Verschiebung des Optimums nicht die Rede sein kann. (Im vorigen Versuche, wo eine solche angedeutet zu sein scheint, fällt sie in den Bereich der Fehlergrenzen, müsste übrigens im entgegengesetzten Sinne ausfallen, wenn sie nach den genannten Gesetzen stattfände.)

$0 \cdot 5$ Ser._{432} + 1 ccm n. Pf.-S. (D) conc. $\frac{1}{80}$ $1:2\,\frac{1}{80}$ $1:4\,\frac{1}{40}$ $1:8\,\frac{1}{40}$

$1:16 < \frac{1}{40}$ $1:32 < \frac{1}{40}$ $1:64\,\frac{2}{40}$ $1:128 > \frac{2}{40}$ $1:256 < \frac{1}{40}$

$1:500\,\frac{1}{40}$ $1:1000\,\frac{1}{80}$.

30 ccm des präcipitirenden Serums 432 bei 37° auf 5 ccm concentrirt, abermals ausgewerthet:

$0 \cdot 5$ eingeengtes Ser._{432} + 1 ccm Pf.-S. (D) $1:2\,\frac{4}{40}$ $1:4\,\frac{5}{40}$

$1:8\,\frac{5}{40}$ $1:16\,\frac{9}{40}$ $1:32\,\frac{13}{40}$ $1:64 < \frac{14}{40}$ $1:128\,\frac{12}{40}$ $1:256\,\frac{11}{40}$

$1:500\,\frac{10}{40}$.

Hier sind alle absoluten Niederschlagsmengen bedeutend grösser, ohne dass sich die Lage des Maximums auch nur im Geringsten geändert hätte.

Diese Erscheinung, welche mit den Gesetzen der Colloidreactionen nicht recht im Einklange steht, ist auch anderen Autoren, wenn auch in anderer Form, bereits aufgefallen. So ist z. B. nach L. Michaëlis (12) ein Ueberschuss der präcipitablen Substanz im Stande, den Niederschlag (das Präcipitat) in Lösung zu bringen, nicht aber ein Ueberschuss an Präcipitin. v. Dungern (13) fand, dass ein bereits entstandener Niederschlag „noch grosse Mengen Präcipitin absorbiren kann“. — Michaelis und Fleischmann (14) zeigen, dass selbst eine 105 fache Menge von Präcipitin nicht im Stande ist, die gesammte präcipitable

1) Da das Serum sich hierbei stark trübte, wurde dasselbe scharf centrifugirt und die obenstehende, dunkelgefärbte, klare Flüssigkeit zur Präcipitation verwendet.

Substanz „zu binden", dass dagegen Präcipitin schon durch die 6 fache Menge präcipitabler Substanz dem Nachweise entzogen wird. (Wohl nur zum Theil auf die leichtere Nachweisbarkeit der letzteren zurückzuführen.) Diese Autoren berücksichtigten jedoch das Optimum der Präcipitation und die Grösse der Niederschlagsmengen nicht, wodurch ihnen die Thatsache entging, dass an der Stelle des Optimums der Reaction die Niederschlagsmengen thatsächlich im Verhältniss zur Concentration des präcipitirenden Serums zunehmen (in unserem Falle das eine Mal, bei Concentrirung von 10 auf 6 ccm ungefähr um das doppelte: $\frac{6}{40}$ auf $\frac{11}{40}$, das zweite Mal bei Concentrirung von 30 ccm auf 5 ccm ungefähr um das Siebenfache:[1] $\frac{2}{40} \ldots \frac{14}{40}$), eine Erscheinung, die übrigens auch ungefähr für die übrigen Stellen der Präcipitationscurven zutrifft. Wie weit man diese Concentrirung treiben darf, ehe man zu einem Grenzwerthe kommt, konnte bisher noch nicht untersucht werden, und würde wohl kaum eine einfache Deutung zulassen, da beim Einengen auch der Salzgehalt des Serums ansteigt, der ja für die Präcipitation nicht gleichgültig ist.

Nach diesen Versuchen ist also weder ein hochwerthiges Präcipitin, noch ein relativ geringer Gehalt des Normalserums an präcipitabler Substanz von Einfluss auf die Lage des Maximums.

Dagegen wird ein hoher Gehalt der Mischung an präcipitabler Substanz oder ein geringer Gehalt an Präcipitin eine Verschiebung des Reactionsoptimums nach einem Punkte höherer Verdünnung bedingen. Bei Besprechung der Tafeln, von denen nur eine Auswahl mitgetheilt werden soll, möge in jedem einzelnen Falle diese Erscheinung berücksichtigt werden. Hier sei noch bemerkt, dass eines der Eingangs erwähnten Phänomene aus dem eben Gesagten leicht verständlich ist: Altes (wahrscheinlich in seinem Werthe zurückgegangenes) Präcipitin hat sein Reactionsoptimum an einer höheren Stelle der Verdünnung des Normalserums, weil in diesem Falle letzeres im Ueberschuss auftritt. Warum dagegen altes Normalserum geringere Niederschlagsmengen und zuweilen eine (wenn auch niemals bedeutende) Verschiebung des Reactionsoptimums aufweist, muss wohl auf unbekannte Faktoren mit hemmendem Einfluss zurückgeführt werden.

3. Vergleich der Präcipitinreaction bei verschiedenen Krankheitsprocessen.

Zuerst wurde durch Vergleichung der Wirkungsweise der Sera Lebender mit den von Leichen stammenden die gleichartige Wirkung beider festgestellt. Die Reaction mit ein und demselben Präcipitin verlief meist ganz gleich, oder wenigstens innerhalb der normalen Schwankungen (Tafel VI).

Die Untersuchungen selbst erstreckten sich vorwiegend auf die Sera

1) Auf genaue, zahlenmässige Ermittelung kann man sich, wie schon aus der Kritik der Methode durch Hamburger (s. o.) hervorgeht, nicht einlassen.

von Carcinomatösen, Tuberculösen und Nephritikern, wobei zum Vergleiche die Sera Gesunder, ferner von Herzkranken, Diabetikern, Pneumonikern, Peritonitiskranker etc. herangezogen wurden. Dabei war es nothwendig, sowohl hochwerthige Präcipitine, als auch solche von geringer Stärke zu verwenden, da gerade die letzteren ein engeres Reactionsgebiet haben, sich also zu einer Differencirung besser eignen müssten. Die meisten der Unterschiede, welche hierbei constatirt werden konnten, liessen sich zwanglos aus den colloidalen Eigenschaften der reagirenden Körper erklären, sodass wir berechtigt sind, eine diagnostische Verwerthbarkeit der Präcipitinreaction für klinische Zwecke auszuschliessen.

Es wurden ferner Immunsera (Präcipitine) mit Carcinomseren hergestellt, und ihre Reaction auf Carcinomsera und solche von anderen Krankheiten untersucht. Auch hier ergab sich weder bei hochwerthigen, noch bei schwach wirksamen Präcipitinen eine wesentliche Differenz. Es soll deshalb aus der grossen Zahl der Untersuchungen nur eine Auswahl mitgetheilt werden.

Im gleichen Sinne verliefen übrigens Absättigungsversuche, bei welchen nach Zusatz von Normalserum (oder Carcinomserum) zu Normal- und Carcinompräcipitinen (d. h. Sera von Kaninchen, die mit normalem Serum bezw. Serum Carcinomatöser vorbehandelt waren), die über dem gebildeten Niederschlage stehende Flüssigkeit abpipettirt und mit homologem oder heterologem Serum versetzt wurde.

Tafel VI.

Kan. 205[1]), einmal mit 2 ccm Leichenserum II (Lungengangrän) vorbehandelt.

Normalserum	Niederschlagsmenge bei einer Concentration d. Leichenserums von:										Max. Pri/Pra	Anmerkung
	1 : 1	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 500		
Lungenemphys. (E)	1/40	2/40	< 2/40	1/40	1/40	> 1/40	> 1/40	> 1/40	1/80	1/80	2	—
Gesunder[2])	1/40	1/40	3/40	2/40	1/40	> 1/40	> 1/40	> 1/40	1/80	1/80	2	—

1) Hier, wie bei allen folgenden Versuchen wurden 0,5 ccm Präcipitin zu den verschiedenen Concentrationen des Normalserums zugesetzt.

2) Das Serum stammte von einem gesunden Manne. (Wo nicht ausdrücklich erwähnt, entstammt das Serum einer Leiche.)

Zeichen-Erklärung: Pri = Präcipitin,
Pra = präcipitable Substanz,
Max. $\frac{\text{Pri}}{\text{Pra}}$ = (Präcipitin : präcipit. Subst.) bei dem Maximum.

Tafel VII.

Kan. No. 5, immunisirt mit 14 ccm Menschenserum (6 Injectionen).

Leichenserum	Niederschlagsmenge bei einer Concentration d. Leichenserums von:										Max. Pri/Pra	Anmerkung
	1 : 1	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 500		
Carcinom (V)	7/40	> 6/40	> 5/40	> 3/40	1/40	1/80	1/80	1/80	1/80	1/80	0,5	—
Myodeg. cordis (VI)	8/40	4/40	3/40	8/40	> 8/40	2/40	2/40	2/40	1/40	1/80	0,5	—

Tafel VIII.

Kan. No. 348 (3mal mit dem Serum Lebender vorbehandelt).

Leichenserum	Niederschlagsmenge bei einer Concentration d. Leichenserums von:										Max. Pri/Pra	Anmerkung
	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500		
Myodeg. cordis (VI)	2/40	3/40	3/40	2/40	2/40	1/40	1/40	1/80	Spur	Spur	1	—
Tubercul. pulm. (VII)	1/80	2/40	3/40	2/40	2/40	1/40	1/40	1/80	—	—	2	—

Tafel IX.

Kan. No. 264 (2mal mit dem Leichenserum von einer Hg-Vergiftung vorbehandelt).

Normalserum	Niederschlagsmenge bei einer Concentration d. Leichenserums von:											Max. Pri/Pra	Anmerkung
	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500	1:1000		
Carcinom (V)	3/40	4/40	8/40	2/40	nicht weiter ausgewerthet							1	—
Psychose[1]	1/80	3/40	2/40	> 2/40	> 2/40	nicht ausgewerthet						1	—
Albuminurie[1]	1/40	4/40	8/40	2/40	2/40	> 2/40	1/80	1/80	nicht ausgewerthet			1	—
Affenserum	2/40	1/40	1/80	1/80	1/80	1/80	> 1/80	> 1/80	Spur	—	—	0,5	—
Carcinom (P)	1/80	1/80	1/40	2/40	1/40	nicht weiter ausgewerthet						4	Das Leichenserum w. nicht m. frisch.

1) Von Lebenden durch Aderlässe gewonnen.

Tafel X.

Kan. No. 276 (mit 2 ccm Leichenserum einer Tuberculose vorbehandelt).

Leichenserum	Niederschlagsmenge b. einer Concentrat. d. Leichenserums von:										Max. Pri/Pra	Anmerkung
	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500		
Tuberculose (A)	1/40	2/40	3/40	2/40	1/40	1/80	1/80	> 1/80	> 1/80	> 1/80	2	—
Pneumonie (B)	?	trüb	Spur	< 4/40	2/40	1/40	1/80	1/80	> 1/80	—	4	Leichenserum trüb.
Peritonitis (C)	1/40	1/40	2/40	1/40	1/80	> 1/80	> 1/80	> 1/80	—	—	2	—
Pneumonie (D) (acute Nephritis)	2/40	> 2/40	1/40	1/40	> 1/40	1/80	1/80	Spur	—	—	0,5	—
Affenserum	2/40	1/40	1/80	1/80	> 1/80	Spur	fast 0	—	—	—	0,5	—

Tafel XI.

Kan. No. 1, vorbehandelt mit Carcinom-Serum.

Leichenserum	Niederschlagsmenge b. einer Concentrat. d. Leichenserums von:										Max. Pri/Pra	Anmerkung
	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500		
Carcinom (V)	1/40	2/40	3/40	2/40	2/40	2/40	2/40	2/40	> 2/40	1/40	2	Sehr altes Leichenserum.
Carcinom (Y)	?	6/40	8/40	4/40	3/40	3/40	3/40	2/40	2/40	2/40	2	Frisches Leichenserum.
Embolie (X)	5/40	< 4/40	4/40	4/40	4/40	4/40	> 4/40	> 4/40	3/40	2/40	0,5	Frisches Serum.

Tafel XII.

Kan. No. 49, vorbehandelt mit 4 ccm Carcinomserum F. und 3 ccm Ca.-S.-T.

Normalserum	Niederschlagsmenge b. einer Concentr. d. Leichenserums von: 1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500	Max. Pri/Pra	Anmerkung
Carcinom (V)	—	3/40	2/40	4/40	> 3/40	2/40	Spur	—	—	—	4	Altes Leichenserum.
Carcinom (P)	1/80	1/40	> 2/40	> 2/40	2/40	nicht weiter ausgewerthet					8	do.
Pneumonie (W)	> 1/80	1/40	> 2/40	3/40	4/40	3/40	1/40	?	?	?	8	Frisches Leichenser.
Albuminurie 1)	[illegible]/40	4/40	> 4/40	3/40	3/40	3/40	2/40	2/40	2/40	?	1	Frisches Serum.
Myodeg. cord. (VI)	2/40	3/40	6/40	7/40	5/40	5/40	3/40	2/40	> 2/40	1/40	4	do.

1) Durch Aderlass bei einem Lebenden gewonnen.

Tafel XIII.

Kan. No. 279, immunisirt mit 2 ccm Leichenserum III (Gangraena diabet.).

Normalserum	Niederschlagsmenge bei einer Concentration des Leichenserums von: 1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500	1:1000	1:2000	Max. Pri/Pra	Datum
Tubercul. (A)	?	?	1/20	1/40	1/40	> 1/40	1/80	Spur	Spur	—	—	—	2	Anfg. März 1905.
Carcinom (F)	—	—	—	—	—	Spur	1/80	> 1/40	1/40	< 1/40	?	?	250	Ende Mai 1905.
Carcinom (J)	—	—	> 1/40	1/40	1/40	1/40	1/40	1/40	< 1/40	2/40	< 1/40	1/40	250	do.
Sarkom (K)	—	> 1/80	1/80	1/80	1/80	1/80	1/80	> 1/40	> 1/40	1/40	1/80	1/80	250	do.
Carcinom (P)	> 1/80	> 1/80	1/80	1/80	1/80	1/80	1/80	> 1/40	1/40	< 1/40	1/80	—	250	do.

Tafel XIV.

Auswerthung ein und desselben Normalserums (V) mit verschiedenen Präcipitinen.

Präcipitin (Kan.-Ser. No.)	Concentration des Normalserums (V) 1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500	Max. Pri/Pra	Anmerkung
5	7/40	> 6/40	> 5/40	> 3/40	1/40	1/80	1/80	1/80	1/80	1/80	0,5	Frisches Normalserum V / Frisches, hochwerthig. Präcipitin
264	3/40	4/40	3/40	2/40	nicht weiter ausgewerthet						1	Frisches Normalserum V / Mässigstarkes, frisches Präcipitin
1	1/40	2/40	3/40	2/40	2/40	2/40	2/40	2/40	> 2/40	1/40	2	Sehr altes Normalserum V / Frisches, hochwerthiges Pri
49	—	3/40	3/40	4/40	> 3/40	2/40	Spur	—	—	—	4	Sehr altes Normalserum V / Frisches, mässigstarkes Pri

Erklärung: Tafel VI zeigt, wie erwähnt, dass das Serum Lebender sich ein und demselben Präcipitin gegenüber nicht anders verhält als Leichenserum. Vergl. auch Tafel VIII und X. Tafel VII: Versuche mit ganz frischem, hochwerthigem Präcipitin bei Verwendung frischer Normalsera. Das Optimum der Reaction liegt hier bei den höchsten Concentrationen (1 : 1). Das hier verwendete Leichenserum VI wurde, wie Tafel VIII zeigt, gleichzeitig mit einem anderen, ebenfalls frischen, aber schwächeren Präcipitin versetzt (S_{348} = Serum des Kaninchens No. 348). Das Optimum liegt hier bei 1 : 2, bei einem anderen Leichenserum (VII) bei 1 : 4. Hier ist wohl die Annahme berechtigt, dass die Sera VI und VII durch ihren relativen

Uebersohuss an präcipitabler Substanz die Präcipitation bei der Concentration 1 : 1 verhindern. Aehnliches zeigt Tafel IX in den ersten 3 Rubriken. Wir dürfen wohl annehmen, dass in einem anderen Falle, bei Anwendung desselben Präcipitins das Optimum der Reaction nach der Concentration 1 : 1 rückt, wenn das verwendete Normalserum einen geringeren Gehalt an präcipitabler Substanz aufweist als in den angeführten Fällen. Der Versuch mit Affenserum auf Tafel IV bestätigt dies. Die Niederschläge sind bei diesem, wie zu erwarten, bedeutend kleiner, die Lage des Optimums bei 1 : 1. Dasselbe Affenserum zeigt das gleiche Verhalten mit einem anderen Präcipitin (Tafel X). — Auf Tafel IX fällt das Reactionsoptimum des Leichenserums P auf, das bei 1 : 8 liegt. Dieses Serum war 10 Tage alt, während z. B. Leichenserum V frisch zur Verwendung kam (vergl. Tafel XI). Das Immunserum Nr. 276, das in Tafel X als Präcipitin verwendet wurde, war ziemlich schwach. Es zeigt daher grössere Schwankungen als die bisher genannten. — Auf Tafel XI ist dasselbe Serum (V) (vergl. Tafel XIV), das in Tafel VII noch in frischem Zustande verwendet worden war, nach längerem Aufbewahren wieder mit Präcipitin versetzt worden, und weist im Gegensatze zu dem frischen, sowie im Gegensatze zu den ebenfalls frisch verwendeten Seren X und Y auffallend niedrige Niederschlagsmengen auf. — Tafel XII zeigt etwas complicirtere Verhältnisse, da das Präcipitin bereits längere Zeit aufbewahrt worden war, als es zur Verwendung kam. Dadurch sind, wie bereits früher erwähnt, die Reactionsoptima fast durchwegs nach einem Punkte höherer Verdünnung gerückt, ohne dass die Präcipitatmenge erheblich abgenommen hätte. (S_1 auf Tafel XI und S_{49} auf Tafel XII wurden durch Vorbehandlung mit Leichenserum Carcinomatöser gewonnen.) — Tafel XIII zeigt die bereits beschriebene, hier besonders auffallende Veränderung eines Immunserums nach $2^1/_2$ Monaten. Dass diese hochgradige Veränderung nur ein Ausnahmsfall ist, wurde bereits erwähnt. — Tafel XIV zeigt, dass ein und dasselbe Normalserum, je nachdem, ob es mit hochwerthigem oder minderwerthigem Präcipitin versetzt wird, sein Reactionsmaximum bei höherer oder niedrigerer Concentration aufweist. Die Tabelle zeigt auch gleichzeitig, dass ein Normalserum nach langem Lagern schlechter präcipitirbar ist. (Die Niederschlagsmengen werden kleiner und das Maximum rückt an einen Punkt niedrigerer Concentration.) —

Aus allen Tabellen geht, wie nochmals betont werden soll, deutlich hervor, dass sowohl die Niederschlagsmengen als auch der Ort des Maximums von der Art der Krankheit (Todesursache) völlig unabhängig ist.

Anhangsweise sollen einige von Herrn Docenten Kraus in gleicher Richtung vorgenommene Untersuchungen mit dem Serum Syphilitischer mitgetheilt werden, aus welchen ebenfalls hervorgeht, dass sich die Präcipitinreaction zu krankheitsdiagnostischen Zwecken nicht verwerthen lässt[1]). Es soll deshalb hier nur eine tabellarische Uebersicht der Resultate mitgetheilt werden. Die Versuchsanordnung weicht von der meinigen in einigen Details ab, die aus den Tabellen leicht ersichtlich sind. (Taf. XV.)

Eine grössere Versuchsreihe desselben Autors, die hier nicht ausführlicher besprochen zu werden braucht, erstreckte sich noch auf Absättigungsversuche mit normalem und Lues-Serum, Versuche im Exanthem-

1) Auch Nagelschmidt (15), der eine grosse Zahl ähnlicher Untersuchungen anstellte, konnte mit Hilfe der Präcipitinreaction keine Unterschiede zwischen dem Serum Gesunder und Syphilitischer wahrnehmen. Wohl aber gelang ihm dies „nach richtig abgepasster Sättigung mit Menschenblut“. Die geringe Zahl seiner Untersuchungen lässt jedenfalls noch kein endgiltiges Urteil zu.

stadium der Lues, ferner Versuche mit dem Serum gesunder und luetischer Menschen auf das Serum gesunder und syphilitischer Menschen und Affen, endlich auf Reactionsversuche mit Präcipitin, das mit dem Serum von Luetikern gewonnen wurde, auf das Serum gesunder und syphilisirter Affen. Alle diese Versuche hatten durchwegs negative Ergebnisse, weshalb ihre kurze Mittheilung genügen möge.

Präcipitin-Versuche mit Luesblut.

(0,5 ccm und 0,1 ccm Präcipitin mit verschiedenen Verdünnungen des Serums Gesunder und Luetischer.) (Kraus.)

Tafel XVa.

Kan. No. 60, vorbehandelt mit normalem Menschenserum eines Gesunden.

	Ndschl.	Ndschl.	Ndschl.	Ndschl.
0,5 S_{60} + 1 ccm Ser. Ges.[1)]	1 : 10 $^3/_{40}$,	1 : 100 $^2/_{40}$,	1 : 500 $^1/_{80}$,	1 : 1000 Spur.
0,5 S_{60} + 1 „ „ Purpura	$^3/_{40}$,	$^2/_{40}$,	$^1/_{80}$,	„
0,5 S_{60} + 1 „ „ Meningitis	$^3/_{40}$,	$^2/_{40}$,	$^1/_{80}$,	„
0,5 S_{60} + 1 „ „ Lues	$^3/_{40}$,	$^2/_{40}$,	$^1/_{80}$,	„
0,5 S_{60} + 1 „ „ gesunder Affe	$^1/_{40}$,	$^2/_{40}$,	$^1/_{80}$,	—
0,5 S_{60} + 1 „ „ syphil. Affe	$^1/_{40}$,	$^2/_{40}$,	$^1/_{80}$,	—

Tafel XVb.

Kan. No. 205, vorbehandelt (intravenös) mit Luesblut (Exanthemstadium).

	Ndschl.	Ndschl.	Ndschl.
0,5 S_{205} + 1 ccm Ser. Ges.	1 : 100 > $^1/_{40}$,	1 : 500 $^1/_{40}$,	1 : 1000 Spur.
0,1 S_{205} + 1 „ „ „	+,	0,	0.
0,5 S_{205} + 1 „ „ Lues	$^1/_{40}$,	$^1/_{40}$,	$^1/_{40}$.
0,1 S_{205} + 1 „ „ „	+,	0,	0.

Tafel XVc.

Kan. No. 177, vorbehandelt mit 5 ccm Luesblut (peritoneal).

	Ndschl.	Ndschl.	Ndschl.
0,5 S_{177} + 1 ccm Ser. Ges.	1 : 100 $^2/_{20}$,	1 : 500 $^1/_{40}$,	1 : 1000 Spur.
0,1 S_{177} + 1 „ „ „	$^1/_{40}$,	Spur,	0.
0,5 S_{177} + 1 „ „ Lues	$^2/_{40}$,	$^1/_{40}$,	Spur.
0,1 S_{177} + 1 „ „ „	$^1/_{40}$,	Spur,	0.

Tafel XVd.

Kan. No. 202, vorbehandelt mit 3 ccm Luesserum (intravenös).

	Ndschl.	Ndschl.	Ndschl.
0,5 S_{202} + 1 ccm Ser. Eczem	1 : 100 Spur,	1 : 500 Spur,	1 : 1000 0.
0,5 S_{202} + 1 „ „ Lues I	„	„	Spur.
0,5 S_{202} + 1 „ „ „ II	„	„	„

Tafel XVe.

Kan. No. 213, vorbehandelt mit 5 ccm Luesblut (intravenös) im Exanth.-Stad.

	Ndschl.	Ndschl.	Ndschl.
0,5 S_{213} + 1 ccm Ser. Ges.	1 : 100 +,	1 : 500 +,	1 : 1000 Spur.
0,5 S_{213} + 1 „ „ Lues	+,	+,	+

1) S_{60} = Ser. des Kan. No. 60; Ser. Ges. = Ser. eines Gesunden, Ser. Purpura, Lues etc. = eines Purpura-Kranken, Luetikers etc.

Tafel XVf.

Kan. No. 247, vorbehandelt mit 4 ccm Luesserum (intravenös).

		Ndschl.	Ndschl.	Ndschl.
$0{,}5\ S_{247}$ + 1 ccm Ser. Ges.		1 : 100 +,	1 : 500 +,	1 : 1000 +.
$0{,}5\ S_{247}$ + 1 „ „ „		+,	+,	+.

In den Niederschlagsmengen fand sich nirgends ein besonderer Unterschied, ebensowenig bei Absättigungsversuchen.

4. Versuche mit Hahn- und Hennenserum.

Dass die bereits Eingangs erwähnte Angabe Uhlenhuth's: Hahnimmunserum reagire auf Hahnserum anders als auf das Serum einer geschlechtsreifen Henne, auf einem Zufall beruht haben dürfte, geht aus folgendem, mit hochwertigem Hahnimmunserum ausgeführten Versuche hervor (Taf. XVI a). Analog fielen Versuche mit Hennenimmunserum aus. (Taf. XVI b.)

Dabei sei erwähnt, dass alle zur Untersuchung gelangten Hennensera im Gegensatz zu dem reinen Hahnserum auffallend (Taf. XVI a) stark opalescirten. — Deshalb wurde in den Versuchen mit hochwerthigem Hennenimmumserum das Serum hungernder Hennen und Hähne verwendet, wobei sich die Werthe fast ganz übereinstimmend gestalteten.

Tafel XVIa.

Kan. No. 3, immunisirt mit Hahnserum.

	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500	1:1000	Anmerkung
Hahnserum I.	7/40	6/40	4/40	3/40	2/40	2/40	> 2/40	1/40	1/40	—	—	Serum klar.
Hahnserum II.	6/40	6/40	5/40	5/40	3/40	2/40	—	—	—			do.
Hahnserum III.	6/40 (trüb)	9/40	9/40	5/40	3/40	> 3/40	< 2/40	< 2/40	2/40	< 1/40	1/40	do.
Hennenserum I.	? 8/40 (trüb)	? trüb, schwer zu centrifug.	8/40	7/40	4/40	3/40	—	—	—	—	—	Serum milchig getrübt.
Hennenserum II.	? 7/40	? 7/40 wie oben	7/40	6/40	4/40	3/40	—	—	—	—	—	do.
Hennenserum III.	trüb, nicht zu centrifugiren		? trüb	8/40	< 7/40	4/40	3/40	2/40	2/40	1/40	1/40	Dickmilchiges Serum.

Tafel XVIb.

Kan. No. 4, immunisirt mit Hennenserum.

	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:500	1:1000	Anmerkung
Hahnserum IV.[1]	1/40	3/40	4/40	7/40	4/40	> 1/40	3/40	3/40	2/40	1/40	—	Serum klar.
Hennenser. IV.[1]	< 1/40	< 3/40	4/40	6/40	4/40	> 4/40	3/40	2/40	< 1/40	1/40	—	do.

1) Hahn und Henne hungerten 48 Std. bevor ihr Serum zu diesem Versuche verwendet wurde.

5. Versuche mit dem Serum normaler und immunisirter Pferde.

Die von Hamburger und Dehne (16) für Antitoxine, von Kraus und mir (17) für Bacterienagglutinine constatirte Thatsache, dass bei der Präcipitation Antitoxin (Agglutinin) in Verlust geräth, sowie der umgekehrte Befund, dass durch Absättigung mit Bacterien auch präcipitable Substanz ausgeschaltet wird, liess die Möglichkeit vermuthen, dass bei der Immunisirung mit Bacterien oder ihren Producten sich der Gehalt des Serums an präcipitirbarer Substanz ändere. Deshalb machte

ich eine Reihe von Versuchen, welche dahin abzielten, diesen bei normalen und immunisirten Pferden zu vergleichen. Wie aus den Tafeln hervorgeht, konnte ich einen Unterschied nicht constatiren.

Ein in die Augen springender Unterschied zwischen den oben mitgetheilten Beobachtungen an Menschenserum, Affenserum, Hühnerserum einerseits und denen an Pferdeserum andererseits sei noch erwähnt: während bei den ersteren das Maximum der Reaction (bei Verwendung frischen Präcipitins) zwischen 1 und 10 zu liegen pflegt, fand ich bei den letzteren das Maximum regelmässig höher, oft bei 1 : 500, bei starken Immunseris 1 : 64 oder 1 : 128, was also auf eine bedeutend geringere Empfindlichkeit des Pferdeserum-Präcipitins schliessen lässt. Dementsprechend ist auch die Reactionsbreite eine bedeutend kleinere.

Um nicht durch die einförmigen Tabellen zu ermüden, seien hier die Versuche nur kurz angeführt: Zuerst wurden 10 verschiedene Pferdesera mit ein und demselben Präcipitin versetzt. Die Niederschlagsmengen wiesen unbedeutende Schwankungen auf. Mit demselben Präcipitin, sowie mit hochwerthigerem, wurde nun ein Diphtherieserum, ein Streptokokkenserum, zwei Typhus-, ein Coli-, ein Cholera- und ein Tetanusserum untersucht, ohne dass Unterschiede in den Niederschlagsmengen in der Reactionsbreite etc. wahrgenommen werden konnten. Mit all den genannten Seren wurden Kaninchen vorbehandelt, und das so gewonnene Präcipitin wieder mit normalem Pferdeserum und dem verwendeten, sowie den übrigen Immunseren geprüft. Die Versuche fielen den vorigen analog aus.

Zusammenfassung.

1. Die Präcipitinreaction, mit dem Serum verschiedener Individuen angestellt, verhält sich stets ungefähr gleich in Bezug auf Niederschlagsmenge, Lage des Optimums und Empfindlichkeit, ohne Rücksicht auf constitutionelle oder erworbene Krankheiten.

2. Ebenso gibt die Präcipitinreaction keine Unterschiede, wenn sie mit Präcipitin angestellt wird, das durch Injection von Serum gewonnen wurde, das von Kranken oder an verschiedenen Krankheiten Verstorbenen stammt.

3. Das gleiche Verhalten zeigen die Sera gegen Bakterien immunisirter Pferde. (Cholera-, Typhus-, Coli-, Streptokokken-, Tetanus-, Diphtherie-Immunserum.)

4. Altes präcipitirendes Serum zeigt bei der Präcipitation häufig eine beträchtliche Verschiebung des Reactionsoptimums nach einem Punkte höherer Verdünnung des Normalserums.

5. Altes Normalserum bedingt meist eine Abnahme der Niederschläge, zuweilen ebenfalls mit geringer Verschiebung der Lage des Reactionsoptimums.

6. Ein Ueberschuss des Normalserums bedingt eine Verschiebung des Optimums nach einem Punkte höherer Verdünnung. (Eingeengtes Serum; Verwendung geringer Mengen von Präcipitin oder schwachen Präcipitins.)

7. Einengen des Präcipitins bewirkt bedeutende Vergrösserung der Niederschläge an allen Punkten der Präcipitationscurve ohne Veränderung der Lage des Optimums, dabei Vergrösserung der Präcipitationsbreite;

durch Eindampfen im Vacuum oder Einengen auf das n-fache wird also ein Präcipitin n-mal so wirksam, als zuvor, was leicht verständlich wird, wenn man sich daran erinnert, dass der Hauptantheil des Niederschlages auf Rechnung des präcipitirenden Serums zu setzen ist.

Litteratur.

1. Uhlenhuth, Neuer Beitrag zum specifischen Nachweis von Eiereiweiss auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 46. S. 734. — Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, im besonderen zum differentialdiagnostischen Nachweise des Menschenblutes. Ibid. 1901. No. 6. S. 82. — Weitere Mittheilungen über die praktische Anwendung meiner forensischen Methode zum Nachweis von Menschen- und Thierblut. Ibid. No. 30. S. 499. Vgl. auch Festschr. f. Koch. Jena 1903. (II. 1726).
2. Wassermann u. Schütze, Ueber eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Thierblut. Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 7. S. 187. — Ueber die Specificität der eiweisspräcipitirenden Sera und deren Werthbemessung für die Praxis. Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 11. S. 192.
3. Nuttall, Blood immunity and blood relationship. London 1904 und Brit. med. Journ. 1902. II. p. 825.
4. Kister u. Wolff, Zur Anwendbarkeit des serodiagnostischen Blutprüfungsverfahrens. Zeitschr. f. Hyg. 1902. Bd. 41.
5. Halban u. Landsteiner, Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums etc. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 21. S. 473.
6. Bermbach, Die Untersuchung des Blutes mittelst eiweisspräcipitirender Sera. Pflüger's Arch. 1905. Bd. 107. S. 621.
7. Schur, Ueber die practische Verwerthbarkeit der specifischen Präcipitation. Handb. d. pathog. Mikroorg. v. Kolle u. Wassermann. Jena 1904. Bd. 4. S. 630.
8. Hamburger, Zur Untersuchung der quantitativen Verhältnisse bei der Präcipitinreaction. Folia haematologica. 1905. No. 8. S. 539.
9. Neisser u. Friedmann, Studien der Ausflockungserscheinungen. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 11. S. 465 u. No. 19. S. 827.
10. Galeotti, Ueber die Metallverbindungen der Eiweisskörper nach der Theorie der chemischen Gleichgewichte. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1903. Bd. 40. S. 492.
11. Biltz, Zeitschr. f. physik. Chemie 1904. Bd. 48.
12. Michaelis, Die Eiweisspräcipitine. Biochem. Ctbl. 1904/5. Bd. 3.
13. v. Dungern, Bindungsverhältnisse bei der Präcipitinreaction. Ctbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34. Orig. S. 355.
14. Michaelis u. Fleischmann, Ueber Bindungsverhältnisse zwischen Präcipitin und präcipitabler Substanz. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1905. Bd. 1.
15. Nagelschmidt, Ueber Immunität bei Syphilis. Berlin 1904.
16. Hamburger u. Dehne, Experientaluntersuchungen über die Folgen parenteraler Einverleibung von Pferdeserum. Wien. klin. Wochenschr. 1904. No. 29. S. 807.
17. Kraus u. Pribram, Ueber Beziehungen der Immunkörper zur präcipitinogenen Substanz des Blutserums. Ctbl. f. Bakt. 1905. Bd. 39. Heft 1.

IV.

Aus dem pathologisch-chemischen Laboratorium der k. k. Rudolfstiftung in Wien.

Ueber den Abbau der Eiweisskörper in der Leber.

Von

Dr. **Gustav Toepfer.**

Das Problem, welche Veränderungen Nährstoffe im Säugethier-Organismus durchmachen, ist bisher — abgesehen von älteren Arbeiten — hauptsächlich in der Weise zu lösen versucht worden, dass man die quantitativen und qualitativen Veränderungen der verschiedenen Urinbestandtheile vor und nach der Zufuhr der einzelnen Nährstoffe untersuchte. —

Das Studium, welche Rolle die einzelnen Organe im intermediären Stoffwechsel spielen, ist durchaus neueren Datums; das Ergebniss desselben: dass beim intermediären Stoffwechsel nicht nur Abbau-, sondern auch Aufbauvorgänge und zwar complicirtester Art stattfinden. Insbesondere sind es die künstlichen Durchblutungen der Organe nach dem Vorbilde des Altmeisters der Physiologie, Carl Ludwig, welche unsere Erkenntniss am meisten gefördert haben.

So wurde vor Allem durch Schröder[1 u. 2]) festgestellt, dass die Leber an der Harnstoffbildung im hervorragendsten Maasse betheiligt ist, wie auch neuerdings von Embden und Glässner[3]) ermittelt wurde, dass auch bei der Synthese der Aetherschwefelsäure die Leber eine ähnlich hervorragende Rolle spielt.

Vor wenigen Jahren hat Salkowski[4]) gezeigt, dass bei Aufbewahrung von Organbrei in Chloroformwasser eine Reihe von Abbauverände-

---

1) v. Schröder, W., Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 15. S. 364—402.

2) v. Schröder, Bildung des Harnstoffs in der Leber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakolog. Bd. 19. S. 373—386.

3) Embden u. Glässner, Ueber den Ort der Aetherschwefelsäurebildung im Thierkörper. Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 1. S. 310—327.

4) E. Salkowski, Ueber Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. kl. Med. 17. Suppl.-Bd. S. 77—100.

rungen in der Substanz vor sich gehe, die nicht bacterieller Natur war, und die er mit dem Namen Autodigestion bezeichnete.

Später hat Jaquet[1]) den Nachweis geführt, dass man aus den Geweben des Körpers durch Wasser ein Ferment extrahiren kann, welches im Stande ist, bei Zutritt von Sauerstoff Salicylsäurealdehyd in Salicylsäure zu oxydiren.

W. Spitzer[2]) hat dann gezeigt, dass solche Auszüge, z. B. aus Lymphdrüsen, Thymus, Pankreas, Leber u. s. w., im Stande sind, Zucker durch Oxydation zu zerstören, und Jamagiva[3]) hat auf Veranlassung von Salkowski nachgewiesen, dass der Gehalt der einzelnen Gewebe an oxydativen Fermenten ganz ausserordentlich wechsle, während Jacoby[4]) darauf hinwies, dass die oxydirende Wirkung nicht identisch sei mit der glykolytischen, da sich beim Erhitzen auf 70° Celsius die letztere zerstören lasse, während die erstere thermostabil ist. —

Das Bestreben, die Oxydation im thierischen Organismus auf ähnliche Processe zurückzuführen, erhielt eine weitere Stärkung durch die Versuche Hedin's und Rowland's[5]) u.[6]), welche versuchten, mittelst Organextracte Eiweiss abzubauen.

Sie erhielten dabei die gleichen Abbauproducte, wie sie der Stoffwechsel in vivo zu Stande bringt.

Es war nun naheliegend, auch bei pathologischen Processen nach ähnlichen Vorgängen zu forschen, und thatsächlich haben Jacoby[7]) und später O. Simon[8]) pathologisch veränderte Organe bei Toluolzusatz der Bruttemperatur überlassen — welchen Vorgang Jacoby Autolyse benannte — und dabei ebenfalls jene specifischen Zerfallsproducte gefunden, welche bei den betreffenden pathologischen Erscheinungen in vivo beobachtet sind.

---

1) Jaquet, Ueber die Bedingungen der Oxydationsvorgänge in den Geweben. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29. S. 386—396.

2) W. Spitzer, Ueber die zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. Berl. kl. Wochenschr. 1894. No. 42.

3) Bei E. Salkowski, Ueber das Oxydationsferment der Gewebe. Centr.-Bl. f. med. Wissensch. 1894. No. 52.

4) M. Jacoby, Ueber die Oxydationsfermente der Leber. Virch.-Arch. Bd. 175. S. 235—280.

5) Hedin, a) Vorkommen eines proteolyt. Enzyms im normalen Serum des Ochsen. Journ. of. Physiol. Bd. 30. S. 195—200. b) Investig. on the proteol. enzyms of the spleen of the ox. Journ. of Phys. Bd. 30. S. 155—175.

6) a) Hedin u. S. Rowland, Ueb. d. Gehalt an proteol. Enzym in den Organen u. Geweben. Journ. of. physiol. Bd. 26. b) Dieselben, Ueber ein proteol. Enzym in der Milz. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32. S. 341—349. c) Dieselben, Vorkommen von proteolyt. Enzym im Thierkörper. Ebenda. S. 531—540.

7) M. Jacoby, a) Ueber die fermentative Eiweissspaltung und Ammoniakbildung in der Leber. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 30. S. 149—175. b) Ueber die Beziehungen der Leber und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. Ebenda. S. 176—181.

8) O. Simon, Untersuchungen über die Lösungsvorgänge bei der croupösen Pneumonie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 70.

Ueber die Bedeutung dieser Fermente für den normalen Stoffwechsel lässt sich bisher ein sicheres Urtheil nicht fällen.

Abgesehen davon, dass in einigen dieser Versuche die Abwesenheit bacterieller Einwirkung nicht ganz stichhaltig bewiesen ist, steht die Länge der Zeitdauer der Autolyse eines Organs in viel zu grossem Missverhältniss zur Raschheit des Abbaues, wie er beim normalen Stoffwechsel zu beobachten ist.

Ausserdem lassen sich diese an und für sich sehr interessanten Thatsachen für die Localisation des normalen Eiweissabbaues in den einzelnen Organen nicht verwenden.

Zur Erreichung des letzteren wurden nachfolgende Untersuchungen vorgenommen, deren Ziel war, bei Anwendung moderner Trennungsmethoden, welche es gestatten, die einzelnen Abbauproducte zu charakterisiren und quantitativ zu bestimmen, die Werthigkeit einzelner Organe für den Prozess des Eiweissabbaues zu studiren.[1])

Die Versuchsanordnungen wurden in der Weise durchgeführt, dass ein Theil der Organe am lebenden Thier aus der Circulation ausgeschaltet wurde, während die der Beobachtung unterzogenen Organe durch die natürliche Blutcirculation des Thieres „intravital" durchströmt wurden[2]). Die bisherigen Untersuchungen wurden ausschliesslich an sogenannten „überlebenden" Organen vorgenommen, d. h. an Organen, welche des wesentlichen Zusammenhanges mit dem Organismus beraubt und maschinell durchblutet wurden — ein Vorgang, dem gegenüber unsere Methodik eine wesentliche Annäherung an die natürlichen Verhältnisse bedeutet. Die Dauer einer Durchblutung in unseren Versuchen schwankte zwischen $1^1/_2$ und 3 Stunden. Vor und nach Beendigung der Durchblutung wurden Blutproben entnommen, in denen Folgendes bestimmt wurde:

1. Concentration des Blutes durch Messung des specifischen Gewichtes und das Verhältniss des Plasmas zu den Blutkörperchen.
2. Grösse des Gesammtstickstoffes.
3. Grösse des Stickstoffes der coagulirbaren Eiweisskörper. (Kochsalzsättigung.)
4. Grösse des Stickstoffes der Peptone und basischen Körper, erhalten durch Fällung mit Phosphorwolframsäure.
5. Grösse des Stickstoffes der Albumosen durch Aussalzen mit Zinksulfat.
6. Grösse des Stickstoffes der Amidosäuren, des Harnstoffes und der anderen, mit Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Körper.

Auf diese Weise konnte in möglichst empfindlicher Versuchsanordnung jedweder Wechsel der Mengenverhältnisse der einzelnen Abbauproducte, ihr gegenseitiges Verhältniss und ihre Abhängigkeit von einander controlirt werden.

Um davor bewahrt zu sein, Veränderungen zu erhalten, die von

1) Als vorläufige Mittheilung vorgetragen in der K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien am 7. März 1902.

2) Eine ähnliche Methodik haben in jüngster Zeit Ascher und Jackson angewendet. Zeitschrift für Biologie. 1902.

früher eingeführter Nahrung stammen könnten, verwendete ich Thiere, die zwei bis drei Tage gehungert haben. Die Versuche wurden ausschliesslich an grösseren Hunden (8—10 kg) vorgenommen.

Versuch I.

Hund, Gewicht $8^1/_2$ kg, hat 2 Tage gehungert, wird chloroformirt, Trachea blossgelegt und eine Kanüle eingeführt; nach Blosslegung des oberen Theiles des Sternums und der Claviculae wird mit einer Knochenscheere ein Theil des Sternums abgetragen und die Trachealcanüle mit einem mittelst elektrischen Motors betriebenen Blasebalg in Verbindung gesetzt, um eine künstliche Athmung zu unterhalten. Auf diese Weise haben wir Platz gewonnen, um zum Arcus aortae zu gelangen, woselbst sämmtliche abgehende Aeste unterbunden werden, bis auf eine Carotis, in die zum Zwecke der Blutentnahme eine Glascanüle eingeführt wird. Dann wird die Bauchhöhle eröffnet, sämmtliche Aeste der Bauchaorta bis auf die Arteria hepatica unterbunden; durch Ligaturen en masse die Magen-Darmvenen ausgeschaltet, hierauf Magen und Darm vollständig entfernt. Die so abpräparirte Aorta wird durch eine kurze Canüle durchgeschoben und über den Rand derselben umgestülpt, so dass die Intima nach aussen zu liegen kommt; jetzt wird die so armirte Aorta in die Pfortader eingeführt und die Pfortader mittelst einer Ligatur fixirt. Es berühren sich auf diese Weise Intima mit Intima und es wird so eine Gerinnung verhütet. Nun wird die erste Blutprobe entnommen. Nach 2 Stunden die zweite.

Versuch I.

Blut	Gesammt-N pCt.	Eiweiss-N pCt.	Phosphorwolframsäure-Niederschlag N pCt.	Phosphorwolframsäure-Filtrat N pCt.	Zinksulfat-Niederschlag N pCt.	Gesammt. nicht coagul. N pCt.
Zu Beginn der Durchblutung	3,6225	3,543	0,0445	0,034	0,0049	0,079
Nach 2 Stunden	3,5	3,423	0,0441	0,033	0,004	0,077

Versuch II.

Blut	Gesammt-N pCt.	Eiweiss-N pCt.	Phosphorwolframsäure-Niederschlag N pCt.	Phosphorwolframsäure-Filtrat N pCt.	Zinksulfat-Niederschlag N pCt.	Gesammt. nicht coagul. N pCt.
Zu Beginn der Durchblutung	3,814	3,706	0,075	0,0311	0,027	0,108
Nach 2 Stunden	3,83	3,72	0,075	0,033	0,03	0,11

Versuch III.

Blut	Ge-sammt-N pCt.	Ei-weiss-N pCt.	Phosphor-wolframsäure-Niederschlag N pCt.	Phosphor-wolframsäure-Filtrat N pCt.	Zinksulfat-Nieder-schlag N pCt.	Gesammt. nicht coagul. N pCt.
Zu Beginn der Durchblutung	3,006	2,895	0,086	0,028	0,0817	0,111
Nach 2 Stunden	3,006	2,891	0,0832	0,0309	0,0793	0,115

Wie wir sehen, ist das Ergebniss der ersten Versuche, Durchblutung der Leber mit dem eigenen Blut, ein vollkommen negatives; d. h. wir finden gar keine Anhäufung von Zerschlagungsproducten nach der Durchblutung.

Dieses Resultat kann nicht auffallend erscheinen, wenn man sich auf den Standpunkt der Voit'schen Anschauung stellt, welche besagt, dass das Organeiweiss nicht zersetzt werden kann. und es erschien uns sogar dasselbe als eine werthvolle Basis für das Studium jener Veränderungen, welche wir nach der Zuführung fremder Eiweisskörper zum Blute zu erwarten haben.

Mit Rücksicht darauf haben wir nun Versuche angestellt unter Zufügung von körperfremdem Globulin zum Blut.

Wir stellten uns aus Rinder- oder Pferdeserum durch Magnesiumsulfat-Fällung Globulin her, befreiten es durch Dialyse von Magnesiumsulfat und brachten 200 ccm einer 5 proc. Lösung in die Blutbahn, nachdem wir den oben beschriebenen Kreislauf hergestellt hatten.

Die erste Blutentnahme fand ca. 10 Minuten nach der Injection statt (dies zwecks Erzielung einer vollkommenen Mischung).

Versuch IV.

Blut	Ge-sammt N pCt.	Ei-weiss-N pCt.	Phosphor-wolframsäure-Niederschlag N pCt.	Phosphor-wolframsäure-Filtrat N pCt.	Zinksulfat-Nieder-schlag N pCt.	Gesammt. nicht coagul. N pCt.
Zu Beginn der Durchblutung	3,5525	3,44	0,078	0,0334	0,059	0,111
Nach 2 Stunden	3,713	3,5999	0,080	0,032	0,063	0,112

Das Resultat dieses Versuches war überraschender Weise ebenso negativ ausgefallen, wie das der ersten Versuchsreihe. Auch hier fanden wir nach der Durchblutung keine Anhäufung von Zerschlagungsproducten.

Die Versuche der nachfolgenden Reihe (V u. VI) wurden derart angestellt, dass wir, nach Herstellung des oben beschriebenen Kreislaufes, 200 ccm einer 5proc. Witte-Peptonlösung in die Blutbahn injicirten. Mit der Blutentnahme wurde wie in den vorangehenden Versuchen verfahren.

Versuch V.

Blut	Gesammt-N pCt.	Eiweiss-N pCt.	Phosphorwolframsäure-Niederschlag N pCt.	Phosphorwolframsäure-Filtrat N pCt.	Zinksulfat-Niederschlag N pCt.	Gesammt. nicht coagul. N pCt.
Zu Beginn der Durchblutung	2,835	2,537	0,269	0,0485	0,185	0,298
Nach 2 Stunden	3,327	3,115	0,1714	0,0452	0,1462	0,2125

Versuch VI.

Blut	Gesammt-N pCt.	Eiweiss-N pCt.	Phosphorwolframsäure-Niederschlag N pCt.	Phosphorwolframsäure-Filtrat N pCt.	Zinksulfat-Niederschlag N pCt.	Gesammt. nicht coagul. N pCt.
Zu Beginn der Durchblutung	3,1675	3,01	0,1148	0,0424	0,0525	0,1572
Nach 2 Stunden	3,6962	3,5075	0,0462	0,0465	0,05	0,0927

Auch diesmal fand, wie wir aus den gewonnenen Zahlen ersehen, keine Vermehrung der Zerschlagungsproducte statt. Wir finden im Gegenteil sogar eine Vermehrung der coagulirbaren Substanzen.[1])

Wir machten nun eine Reihe von Versuchen mit Abänderung der Versuchsanordnung, welche das Ziel hatten, auch die Rolle anderer Organe in Bezug auf die Zerschlagung der Eiweisskörper zu studiren.

Es musste die Frage auftauchen, ob nicht die Versuchsdauer von 2 Stunden überhaupt zu gering ist, um Abbauvermehrung stickstoffhaltiger Producte in solcher Menge zu erzielen, dass sie durch unsere Analysen nachgewiesen werden konnten. Zu diesem Zwecke versuchten wir zunächst nachzusehen, ob eine solche Vermehrung in 2 Stunden nachweisbar ist, wenn wir durch Ausschaltung der Niere die Ausscheidung der Abbauproducte hinderten.

Versuch VII.

Blut	Gesammt-N pCt.	Eiweiss-N pCt.	Phosphorwolframsäure-Niederschlag N pCt.	Phosphorwolframsäure-Filtrat N pCt.	Zinksulfat-Niederschlag N pCt.	Gesammt. nicht coagul. N pCt.
Zu Beginn der Durchblutung	3,348	3,301	0,00605	0.0427	0,0046	0,0488
Nach 2 Stunden	3,234	3,169	0,0076	0,053	0,00462	0,0606

Directe Harnstoffbestimmung ergab
vor 0,0141 pCt. N
nach 0,017 „ N

Diese Versuche ergaben Vermehrung der Abbauproducte und damit die Gewissheit, dass die Zeitdauer unserer Versuche genügend lang sei.

Da die Durchblutung der Leber allein in dieser Zeit keine Vermehrung der Abbauproducte ergeben hat, mussten wir daran gehen, andere Organe in die Durchblutung einzuschalten.

---

1) Das nähere Eingehen auf diesen Befund sei einer weiteren Mittheilung vorbehalten.

Zunächst wurde in unseren künstlichen Blutkreislauf jetzt neben Herz, Lunge und Leber auch der Darm eingeschaltet.

Versuch VIII.

Blut	Gesammt-N pCt.	Eiweiss-N pCt.	Phosphorwolframsäure-Niederschlag N pCt.	Phosphorwolframsäure-Filtrat N pCt.	Zinksulfat-Niederschlag N pCt.	Gesammt. nicht coagul. N pCt.
Zu Beginn der Durchblutung	3,78	3,668	0,077	0,0588	0,056	0,1358
Nach $1^1/_2$ Stund.	4,144	3,99	0,0952	0,0644	0,0798	0,1596
Nach 2 Stunden	3,808	3,636	0,0942	0,0777	0,0798	0,1719

Das Resultat war nun zum ersten Mal ein positives: es fand sich eine Vermehrung der Abbauproducte in allen Gruppen der stickstoffhaltigen Substanzen, die zur Untersuchung gelangten.

Die auf diese Weise gewonnenen Resultate stellen sich folgendermaassen dar:

1. Nach der Durchblutung der Leber mit eigenem Blut findet keine Anhäufung von Abbauproducten im Blute statt.

2. Nach der Durchblutung der Leber unter Zusatz von körperfremdem Globulin findet ebenfalls kein Abbau durch die Leber statt.

3. Nach der Durchblutung der Leber unter Zusatz von Verdauungsproducten des Fibrins — Witte-Pepton — findet keine Anhäufung von Abbauproducten im Blute statt, wohl aber eine geringe Vermehrung der coagulirbaren Eiweisskörper unter Abnahme der Albumosen.

4. Dagegen findet man bei gleichzeitiger Durchblutung der Leber und des Darmes eine Vermehrung der Abbauproducte.

5. Eine Vermehrung der Abbauproducte ist auch bei einfacher Exstirpation der Nieren zu erzielen.

Es ergibt sich sonach aus den von mir gewonnen Resultaten, dass die Leber nur unter Zuhülfenahme des Verdauungsapparates einen Abbau der zugeführten Eiweisskörper in erheblicher Menge zu vollziehen im Stande ist.

V.

Aus der k. k. Krankenanstalt Rudolf-Stiftung. Chemisch-pathologisches Laboratorium.

Ueber das Vorkommen von Albumosen im normalen Hundeblut.

Von

Dr. **Friedrich Kraus** (Karlsbad).

Während sowohl ältere, als auch eine Reihe neuerer Arbeiten das Vorkommen von Albumosen im normalen Hundeblut als erwiesen erscheinen lassen, finden wir speciell neuere Angaben, welche das Vorhandensein von Albumosen im normalen Blut decidirt in Abrede stellen. Wir können von jenen Autoren, die sich für das normale Auftreten von Albumosen, resp. Pepton im Säugethierblut ausgesprochen haben — eine exacte Trennung der beiden Substanzen dürfte bei den geringen Mengen, um die es sich handelt, wohl sehr schwierig sein — die älteren, Plosz und Gyérgay; Seegen, Drosdoff, Schmidt-Mühlheim füglich übergehen.

Hofmeister konnte im Blut gefütterter Hunde bis zu 0,05 pCt. Pepton nachweisen; er benützte zur Coagulation Eisenchlorid und essigsaures Natron, zur quantitativen „Pepton“-Bestimmung eine auf der Biuretreaction beruhende colorimetrische Methode.

Ferner fand Toepfer bei allen seinen Versuchen, die jedoch noch nicht in extenso veröffentlicht sind, Albumosen und weitere, nicht durch Zinksulfat oder Gerbsäure, wohl aber noch durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure fällbare Substanzen im Blut. Desgleichen fand auch ich bei meinen Durchblutungsversuchen, auch dann, wenn ich ohne Zusatz von Witte-Pepton durchblutete, stets einen positiven Befund in der angegebenen Richtung.

Knoop und Embden wiesen ebenfalls in mehreren Fällen Albumosen im Blute nach. Sie bedienten sich dazu folgender Methode: Sie liessen das Blut in eine 1 proc. siedende Lösung von primärem Kaliumphosphat in dünnem Strahl einfliessen und 5—40 Minuten weiter kochen. Dann wurde die Flüssigkeit mit Wasser auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und blieb 24 Stunden stehen. Ein gemessener aliquoter Theil des alsdann gewonnenen klaren Filtrates wurde auf dem Wasserbad auf ein bestimmtes

Volumen eingeengt und mit dem halben Volumen concentrirter Zinksulphatlösung, die 0,4 Proc. concentrirte Schwefelsäure enthielt, versetzt.

Das so gewonnene klare Filtrat gab in den meisten Fällen Biuretreaction und Trübung bei Ganzsättigung mit Zinksulfat. — Bei einigen anderen Versuchen konnten sie jedoch, selbst im Blut verdauender Hunde, keine Albumosen nachweisen. Worauf dies zurückzuführen, entschieden die Autoren nicht. Es ist möglich, dass bei der starken Verdünnung der ursprünglichen Flüssigkeit und nicht genügend reichlichem Durchwaschen des Coagulums mit heissem Wasser, welches in der angezogenen Arbeit bei der Besprechung der Methode nicht erwähnt ist, geringe Mengen von Albumosen sich dem Nachweise entziehen. Sagen ja beide Autoren in der hier citirten Arbeit: „Das Coagulum hält etwa vorhandene, gleichmässig in ihm vertheilte, geringe Albumosenmengen voraussichtlich ausserordentlich fest zurück.“ Dass diese Voraussetzung gestattet ist, lässt sich aus dem analogen Verhalten des sehr leicht löslichen Traubenzuckers im Blute bestätigen. Auch dieser wird zu einem Theil im Coagulum zurückbehalten, wenn man das Blut zur Bestimmung desselben mittelst Coagulation enteiweisst, und man kann auch noch nach mehrmaligem Durchwaschen des Coagulums im Waschwasser Zucker nachweisen.

Langstein, der, veranlasst durch eine Arbeit von Zanetti, dieser Frage näher trat, untersuchte Pferdeblut, Ochsenblut und Menschenblut. Seine Methodik war folgende: Mit der vierfachen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Serum wnrde bei schwach essigsaurer Reaction schnell aufgekocht. Das Filtrat von den durch Kochen coagulirten Eiweisskörpern wurde bei vermindertem Druck bis zu einem leicht gelblich gefärbten Syrup eingedampft und dieser mit der mehrfachen Menge Alkohol digerirt. Dabei fiel bei sämmtlichen untersuchten Blutproben ein Eiweisskörper in weissen Flocken aus, der durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen in Alkohol schneeweiss erhalten werden konnte. Er hält durch dieses Ergebniss das Vorhandensein von im Blut präformirten, nicht coagulablen Eiweissstoffen als erwiesen, die er als ein Albumosengemenge ansieht, und nicht wie Zanetti für ein Glykoproteid oder wie Eichholz für einen Mucoidstoff.

Im pathologischen Blut wurden Albumosen ebenfalls wiederholt nachgewiesen, doch wäre das für ihre Existenz im normalen Blut nicht beweisend und ich sehe daher von der Reproduction der betreffenden Angaben ab.

Diesen positiven Angaben stehen nun die völlig negativen Befunde von Neumeister gegenüber, dem sich Munk vollinhaltlich anschliesst, bis auf den Versuch von Ludwig und Salvioli zurückgreifend.

Neumeister theilt zum Nachweis von Pepton resp. Albumosen das zu untersuchende Blut in zwei Theile, fängt die eine Hälfte in 3 proc. Ammonsulfatlösung auf, macht durch Schütteln mit Aether lackfarben, entfernt den Aether mittelst Scheidetrichter und sättigt die Blutflüssigkeit mit Ammonsulfat. Das wasserklare Filtrat wird durch Absaugen an der Luftpumpe vom Niederschlag getrennt, bis das ausgeschiedene Salz einen dicken Brei bildet. Durch nochmaliges Absaugen werden im Ganzen

15 ccm klare Flüssigkeit gewonnen, die keine Biuretreaction giebt, also kein Pepton enthält. Ein negativer Befund ist bei dieser Methode, soweit es sich um den Albumosennachweis handelt, von vornherein zu erwarten. — Die andere Hälfte des Blutes wird direkt bei 50° C eingetrocknet, zerrieben und unter absolutem Alkohol 8 Tage aufbewahrt, dieser nach und nach ersetzt und reichlich Stückchen von $CaCl_2$ hinzugefügt, das Ganze weitere 3 Wochen verschlossen stehen gelassen, hierauf abfiltrirt, die Stückchen von $CaCl_2$ entfernt und der Rückstand mit 50 ccm Wasser bei 50° C 12 Stunden digerirt. Die Flüssigkeit blieb farblos und gab nach Einengung auf 15 ccm keine Biuretreaction. Gegen die Beweiskraft dieser Methode lässt sich auf den Umstand hinweisen, dass manche Albumosen unter länger dauerndem Einfluss von Alkohol ihre Löslichkeitsverhältnisse ändern, es ist daher bei dieser Methode nicht die Gewissheit gegeben, dass die Albumosen nicht durch die Einwirkung des Alkohols und des $CaCl_2$ gefällt wurden. Neumeister nimmt an, dass es sich bei den positiven Befunden nicht um genuine, im Blute präformirte Albumosen handle, sondern um solche, die beim Coagulationsverfahren aus dem coagulatlen Eiweiss entstanden seien, dadurch, dass unter dem Einfluss der Säure und der hohen Temperatur aus letzterem Albumosen abgespalten werden.

Neuerdings stellen auch Abderhalden und Oppenheim fest, dass sie niemals Albumosen im normalen Blute ihrer Versuchsthiere nachweisen konnten. Da jedoch die Coagulationsmethode nur ganz knapp wiedergegeben ist, so lässt sich die Differenz in den Resultaten schwer erklären. Der Fehler dürfte wohl bei dem geringen Gehalte des Blutes an Albumosen an der geringen Menge des zu untersuchenden Blutes, an dem ungenügenden Auswaschen des Coagulums und möglicherweise an dem zu hohen Kochsalzgehalt der zur Coagulation verwendeten Flüssigkeit liegen.

Herr Dr. Necker, Assistent des Institutes, theilt mir nach eigenen Versuchen mit, dass auch kleine Mengen von zugesetztem Witte-Pepton sich bei dieser Methode dem Nachweis im Blute entziehen.

Bei unseren eigenen Versuchen verfuhren wir folgendermaassen: Es wurde dem Versuchsthier Blut aus der Arteria femoralis und aus der Vena portae entnommen, und als Versuchsthiere wurden theils gefütterte, theils hungernde Hunde verwendet, um durch diese Versuchsanordnung eventuell auch einen Einblick in den Zusammenhang der im Blute vorkommenden Albumosen mit den Resorptionsvorgängen im Darm zu gewinnen. Die Blutentnahme geschah nach Isolirung des Gefässes mittelst einer in dasselbe eingebundenen Kanüle. — Bei zwei Versuchen wurde, um eine Anreicherung des Portalblutes mit Resorptionsproducten vom Darm aus zu erzielen, die Vena portae bis zu 20 Minuten vor der Blutentnahme abgeklemmt. Das Blut wurde zur Vermeidung der Gerinnung in einer genau abgemessenen Menge einer 5 proc. Lösung von citronensaurem Natrium aufgefangen. Von dieser Mischung wurde zunächst ein kleiner Theil zur Bestimmung des Gesammtstickstoffes benützt. Der grössere Rest wurde auf folgende Weise von coagulablem Eiweiss befreit: Die Blutmischung wird in dünnem Strahl in die 5—6 fache Menge siedender, ganz schwach mit Essigsäure angesäuerter 0,3 proc. Kochsalz-

lösung eingetragen, und einige Zeit lang unter beständigem Umrühren im Sieden erhalten. Beim Erkalten setzt sich dann das Coagulat ab und die darüber befindliche Flüssigkeit ist wasserklar bis schwach gelblich gefärbt. Es wird nun filtrirt und der Filterrückstand mit der gleichen kochenden Lösung wiederholt und gründlich durchgewaschen. Das Filtrat + Waschwasser, welch' letzteres manchmal wiederum etwas Blutfarbstoff in Lösung bringt, wird am Wasserbad auf ein bestimmtes Volumen eingeengt, dabei fallen noch Reste coagulabler Substanz aus. Um aber auch noch die letzten Spuren schwer coagulablen, eventuell entstandenen Acidalbumins zu entfernen, verfuhren wir nach Zunz, indem wir sie durch Zusatz von $^{1}/_{10}$ Volumen saurer Zinksulfatlösung von den Albumosen trennten. — Vom Filtrat wurde eine Probe mit Kochsalz gesättigt, schwach mit Essigsäure angesäuert und zum Sieden erhitzt. Das Filtrat wurde nur dann als frei von coagulablem Eiweiss angesehen, wenn dabei die in der Kälte durch Aussalzen der Albumosen entstandene Trübung beim Kochen sich wieder aufhellte. — Es ist somit einerseits der Einwand hinfällig gemacht, dass Reste schwer coagulablen Eiweisses für Albumosen angesehen werden, andererseits kann man auch bei dem geringen Säuregrad und der kurzen Zeit der Erhitzung nicht annehmen, dass es sich um künstlich erzeugte, aus dem coagulablen Eiweiss abgespaltene Albumosen handle. — Von diesem Filtrat wurde sodann der Gesammtstickstoff, der Stickstoff der daraus durch Zinksulfatsättigung und der Stickstoff der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure fällbaren Substanzen bestimmt, und zwar soweit es die Quantität des untersuchenden Blutes erlaubte, mittelst Doppelanalysen.

Das Resultat der Versuche zeigt folgende Tabelle, in welcher die Zahlen als Gewichtsprocente, berechnet auf 100 ccm nativen Blutes aufzufassen sind:

Tabelle.

Versuchsthier	I. Gefütterter Hund		II. Gefütterter Hund		III. Hungerthier		IV. Hungerthier		V. Gefütterter Hund		VI. Gefütterter Hund, dem 4 Tage vorher 200 ccm Blut entnommen wurden	
Blutart	A. femor.	V. port.	A. femor.	V. port.	A. femor.	V. port.	A. femor.	V. port.	A. femor.	V. port.	A. femor.	V. port.
Gesammtstickstoff des Blutes.	3,672	3,851	3,19	3,44	3,325	3,739	3,828	4,363	2,73	4,15	2,73	4,474
Gesammtstickstoff des eiweissfreien Filtrates.	0,08	0,07	0,044	0,044	0,039	0,059	0,047	0,054	0,049	0,146	0,039	0,075
Stickstoff der aus letzterem durch Zinksulfatsättigung fällbaren Substanzen.	0,009	0,007	0,013	0,02	0,010	0,020	0,014	0,016	0,046	0,101	0,01	0,02
Stickstoff d. daraus durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure fällbar. Substanzen.	0,03	0,017	0,015	0,024	0,018	0,027	0,023	0,022	0,047	0,135	0,021	0,05

Bei den Versuchen I—IV wurde das Blut aus der Vena portae mit möglichster Beschleunigung entnommen, beim Versuch V wurde die Vena portae vor der Blutentnahme 20 Minuten, bei Versuch VI 15 Minuten abgeklemmt.

Aus den erhaltenen Resultaten geht hervor, dass Albumosen in messbarer Menge zu den normalen Bestandtheilen des Hundeblutes gehören. Um weitgehendere positive Schlüsse zu ziehen, sind die erhaltenen Zahlen zu klein, die Differenzen zu inconstant. Sie beweisen nur, dass die im Blute vorhandenen Albumosen und weiteren Eiweissabbauproducte allein nicht das den Zellen zugeführte Nährmaterial sein können. Inwieweit die Vermehrung des coagulablen Eiweisses im Blut der Vena portae gegenüber dem des arteriellen Blutes eine Rolle spielt, lässt sich erst nach Berücksichtigung vieler, zum Theil sehr verwickelter Factoren, der Concentration des Blutes, des Gehaltes an Formelementen, des Einflusses des vorher gemachten Aderlasses u. s. w. beurtheilen und liegt dies ausserhalb des Rahmens vorliegender Arbeit. Wir haben dann weiter noch folgenden Versuch angeschlossen:

Einem reichlich mit Fleisch gefütterten Hunde wurden ca. 5 Stunden nach der Nahrungsaufnahme zunächst in Chloroformnarkose 100 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen, dann das Abdomen eröffnet, die Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterien unterbunden, die Vena cava unterhalb der Leber freipräparirt und isolirt, dann die Vena portae freipräparirt und nach Unterbindung der Arteria hepatica in der von Toepfer angegebenen Art in die Vena cava inferior eingeführt, das Abdomen wieder geschlossen. Nach 2 Stunden wurde dem Thier, welches noch einige Zeit weiterlebte, wiederum arterielles Blut entnommen.

Das Resultat der chemischen Untersuchung war folgendes:

Gesammtstickstoff des Blutes vorher . . . . 2,59 pCt.
" " " nachher . . . . 2,77 "
Stickstoff der nicht coagulablen Substanzen im Blut vorher . 0,06 "
" " " " " " " nachher 0,06 "

Die Zahlen sind wiederum Gewichtsprocente auf je 100 ccm Blut.

Wir finden also bei zweistündiger Ausschaltung der Leber bei einem in der Verdauung begriffenen Thier ein Ansteigen des coagulablen Eiweisses sowie ein Gleichbleiben der nicht coagulablen Bestandtheile. Die durch die Complicirtheit des intermediären Stoffwechsels sowie durch die Kürze der Versuchszeit gebotene Vorsicht lässt eine bestimmte Deutung des erhaltenen Resultates nicht zu und lässt uns nur vermuthungsweise annehmen, dass die im Blut vorhandenen Albumosen dem Darme entstammen. Wären die Albumosen Abbauproducte des intermediären Zellstoffwechsels, so dürfte man auch bei einer nur zweistündigen Ausschaltung der zellenreichsten Drüse, der Leber, eine Verminderung des Stickstoffes der nicht coagulablen Substanzen, worin die Albumosen mit inbegriffen sind, erwarten. Da dies nicht der Fall ist, erscheint die Annahme, dass es sich um Abbauproducte des Nahrungseiweisses handelt, die beim Passiren der Darmwand der Coagulation entgingen, als die wahrscheinlichere.

Litteratur.

Schmidt-Mühlheim, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1880.
Drosdoff, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1. 216—232.
Plosz u. Gyergay, Pflüger's Arch. 74.
Seegen, Ebendas. 28.
Hofmeister, Zeitschr. f. phys. Chemie. V. Bd.
Toepfer, Wiener klin. Wochenschr. 1902. No. 11.
Kraus, F. jun., Pflüger's Arch. 1903.
Knoop u. Embden, Hofmeister's Beitr. z. chem. Phys. u. Path. Bd. III.
Langstein, Ebendas.
Neumeister, Zeitschr. f. Biol. 24.
Munk, J., Ergebnisse d. Physiologie. 1902.
Abderhalden u. Oppenheimer, Zeitschr. f. phys. Chem. 42.
Zunz, Ebendas. Bd. 27.

VI.

Aus der Kgl. med. Universitäts-Klinik in Halle a. S.

Stoffwechsel bei Pankreaserkrankung und dessen Beeinflussung durch Opium und Pankreaszufuhr.

Von

Dr. **Ernst Meyer,**
Assistenzarzt der Klinik.

Das Pankreas ergiesst ein Secret in den Darm, dessen Fermente chemisch auf alle Gruppen von Nahrungsstoffen einwirken, um sie zur Resorption vorzubereiten. Dann aber producirt es auch — durch sogenannte innere Secretion — ein Agens, welches für die Zuckerzerstörung in den Geweben von grösster Bedeutung ist. v. Mering und Minkowski (1) haben experimentell den Beweis erbracht, dass echter Diabetes mellitus durch die Entfernung der Bauchspeicheldrüse hervorgerufen wird. Die blosse Unterbindung oder Verödung der Pankreasausführungsgänge erzeugte keinen Diabetes; es zeigten sich dabei nur die Erscheinungen, welche ohne weiteres als Folge der fehlenden Einwirkung des Pankreassaftes auf die Nahrungsstoffe im Darm anzusprechen sind: das Auftreten von reichlichen Mengen unverdauter Stärke, Eiweiss und Fett im Stuhl. Weiterhin liess sich durch Versuche an Hunden feststellen, dass ein implantirtes Stückchen Pankreasgewebe auch nach völliger Exstirpation der Bauchspeicheldrüse das Auftreten von Diabetes zu hindern im Stande war. Es traten aber bei diesen Thieren doch die auf das Fehlen des Pankreassaftes im Darm zu beziehenden Störungen der Darmverdauung ein.

Entsprechend diesen Ergebnissen im Thierexperiment haben auch die klinischen Beobachtungen gezeigt, dass eine Zerstörung des Pankreasgewebes durch irgendwelche pathologischen Prozesse (Tumoren, Infarkte, Atrophie u. a.) beim Menschen die gleichen Erscheinungen zur Folge hat, nämlich schlechtere Ausnützung von Fetten, Eiweiss und Kohlehydraten, sowie vor allem das Auftreten von Diabetes mellitus.

Den klinischen Beobachtungen, — welche an sich nicht sehr zahlreich sind, den Zusammenhang zwischen Pankreaserkrankung und den erwähnten Erscheinungen aber ausser Frage stellen — stehen nur sehr wenige genaue Stoffwechseluntersuchungen gegenüber.

Ein Fall von Pankreascarcinom, der alle typischen Symptome in augenfälliger Weise darbot, und bei welchem die Diagnose durch die Autopsie bestätigt werden konnte, hat mir Gelegenheit gegeben, die einschlägigen Verhältnisse genau zu studiren.

Eine Reihe von Fragen forderte Beantwortung.

Zunächst musste einmal zahlenmässig festgestellt werden, wie sich die Resorption der einzelnen Nahrungsstoffe und damit die Ausnützung der gesammten Nahrung gestaltet. Dann aber war es von besonderem Interesse, klarzustellen, wie weit die Störungen im Stoffwechsel und die Zuckerausscheidung durch interne Medikationen zu beeinflussen sind. Zwei Mittel kamen hier vor Allem in Betracht — die Pankreaspräparate und das Opium.

Als das beste Pankreaspräparat wird das Pankreon gerühmt. Von ihm durften wir erwarten, dass es die Verdauung im Darm günstig beeinflusst und damit die Resorptionsverhältnisse bessert; möglicherweise konnte es auch die Glykosurie einschränken.

Vom Opium wissen wir, dass es — vielleicht das einzige unter den vielen dafür empfohlenen medicamentösen Mitteln — die Zuckerausscheidung der Diabetiker vermindert. Ob sich dieser Einfluss auch speciell beim Pankreasdiabetes geltend macht, darüber ist nichts bekannt; und die Beantwortung dieser Frage darf aus verschiedenen Gründen ein besonderes Interesse beanspruchen.

Ehe ich nun über die Versuche im Einzelnen berichte, teile ich kurz die Krankengeschichte nebst dem Sectionsprotokoll mit:

B., Kesselheizer, 43 Jahre alt, hatte als Kind Masern, 1875 wurden die Zehen beiderseits amputirt wegen Gangrän nach Erfrierung. Sonst war er gesund.

August 1902 trat plötzlich Icterus auf, der unter der Anwendung von Karlsbader Salz in ca. 6 Wochen wieder schwand. B. genas völlig.

Mai 1904 trat abermals Icterus auf, der dies Mal langsam im Laufe von Monaten an Intensität zunahm, um im November 1904 seine Höhe zu erreichen und dann ohne Remission ad finem (19. VI. 1905) anzudauern. Der Urin wurde bierbraun; im Februar 1905 constatirte der behandelnde Arzt Zucker in demselben. Der Stuhlgang nahm eine eigenthümlich hellgraue Farbe an, wurde massig. November 1904 bis März 1905 soll demselben häufiger etwas dunkles Blut beigemengt gewesen sein. Das Nahrungsbedürfniss war gesteigert, auch musste B. mehr trinken als früher. Seit dem Sommer 1904 zeigten sich ziehende Schmerzen in der Höhe der untersten Rippen hinten neben der Wirbelsäule, die zuerst rechts, dann auch links auftraten, später nach vorn und dem linken Schultergelenk hin ausstrahlten. Seit Weihnachten 1904 schnelle beträchtliche Gewichtsreduction trotz der gesteigerten Nahrungsaufnahme. Zeitweise zeigte sich leichtes Oedem an den Knöcheln.

Status praesens 5. V. 1905. Mittelgrosser Mann. Körpergewicht 54 kg. Haut stark icterisch, trocken sich anfühlend. In der Haut beider Beine und der Lumbalgegend mehrere bis halbhandtellergrosse Sugillationen. Muskulatur schlaff, Fettpolster stark reducirt. Keine nachweisbaren Drüsenschwellungen. In der Knöchelgegend beiderseits geringes Oedem. Linksseitiger Mittelohrkatarrh. Leichter Grad von chronischer Bronchitis. Etwas Arteriosklerose, sonst Circulationsapparat ohne Besonderheit.

Abdomen: normal configurirt. Die Leberdämpfung überragt den Rippenbogen in der Mammillarlinie um 1 Querfingerbreite. Der Leberrand scharfkantig und glatt dort palpabel. Bei ganz schlaffen Bauchdecken ist rechts von der rechten Brustwarzen-

linie auf der Unterfläche der Leber eine leicht erhabene Prominenz nicht ganz sicher fühlbar. Direct unterhalb der Leber fühlt man in der rechten Parasternallinie in der Tiefe einen über taubeneigrossen Tumor, der von der Leber abgrenzbar erscheint. Derselbe steigt bei der Athmung herab. Die Gegend dieses Tumors ist druckempfindlich; die Druckempfindlichkeit geht nach links herüber fast bis zur Mammillarlinie. Die Milz ist bei rechter Seitenlage nur soeben palpabel. Der Magen zeigt normale Grösse, Lage, motorische Kraft und Secretion (100 ccm Mageninhalt der nach 1 Stunde ausgeheberten Probefrühstücke werden durch 60 bis 70 ccm $\frac{n}{10}$ Natronlauge neutralisirt; Congopapier wird stark blau gefärbt; Pepsin und Labferment normal vorhanden; ein fettspaltendes Ferment nicht nachweisbar). Im übrigen Abdomen kein erwähnenswerther Befund.

Urin: Menge $2^1/_2$ bis 4 Liter pro die. Spec. Gew. 1018 bis 1026. Farbe bierbraun, Schaum gelb, Gallenfarbstoffprobe stark positiv. Zur Zeit ohne Albumen, enthielt vorher Spuren davon und mikroskopisch waren darin vereinzelte gelbgefärbte hyaline Cylinder nachweisbar. Zuckergehalt 2—3 pCt.

Stuhl: massig, grau gefärbt, von weicher Consistenz. Mikroskopisch in demselben auffallend viel gut erhaltene quergestreifte Muskelfasern, viel Fett in Form von Tröpfchen, Fettsäurenadeln und Seifen. Unverdaute Stärke auch nach Jodfärbung zur Zeit nicht auffindbar.

Während der Versuchstage war die Temperatur Morgens normal, stieg regelmässig Abends bis gegen 38° C.

Das Körpergewicht zeigte während der Versuchsdauer eine Zunahme von $^1/_2$ kg. Die Waage kann aber hier bei den bestehenden leichten Oedemen, in Bezug auf die Ernährungsbilanz, nicht als Maassstab herangezogen werden.

Diagnose: Die abnorm vermehrte Menge des Stuhlgangs, seine Farbe, sein enorm hoher Fettgehalt, das Vorhandensein von sehr reichlich, gut erhaltenen, quergestreiften Muskelfasern mit noch gut erhaltenen Kernen, der bestehende Diabetes mellitus, die Localisation des Tumors in Verbindung mit der Kachexie rechtfertigten die Diagnose eines Pankreascarcinoms. Sie wurde noch weiter erhärtet durch die Stoffwechseluntersuchung und die prompte Wirkung des Pankreaspräparates. Der sehr starke, andauernde Icterus wurde als die Folge einer Compression des Ductus choledochus durch den Pankreastumor erklärt.

Die Autopsie der Leibeshöhle ergab: Mässiger Ascites; Krebs des Pankreaskopfes mit Durchbruch in das Duodenum. Dieser Tumor war etwa kleinapfelgross, ziemlich weich, gelblich. Nach dem Duodenum zu war er ulcerirt, von wallartigen Rändern umgeben; durch den übrigen Theil des Pankreas sandte er strahlige Ausläufer. Der Ductus pancreaticus war von der Ausmündung an $2^1/_2$ cm aufwärts von Krebsmassen fest umwachsen, der proximale Theil mässig erweitert. In den retroperitonealen Lymphdrüsen fanden sich Krebsmetastasen, welche den Ductus choledochus an der Leberpforte comprimirten. In der Leber selbst nur 2 ganz kleine Metastasen.

Die mikroskopische Untersuchung liess den Tumor als ein Carcinoma adenomatodes erkennen. Aus dem Körper und Schwanzende des Pankreas liessen sich noch Schnitte gewinnen, in denen das Parenchym noch ziemlich gut erhalten schien, aber auch diese Schnitte erwiesen sich schon durch Vermehrung des Bindegewebes als pathologisch verändert.

Herren Dr. Zahn und Dr. Laible bin ich für liebenswürdige Unterstützung durch die Anfertigung zahlreicher mikroskopischer Schnitte zu grossem Dank verpflichtet!

Die Untersuchungen wurden, soweit es anging, so eingerichtet, dass eine Vor- und Nachperiode der medicamentös beeinflussten Mittelperiode gegenüberstand.

In der Vor- und Nachperiode haben wir reichlich Gelegenheit, die Ausnützung der verschiedenen Nährstoffe genauer zu studiren. So wünschenswerth es gewesen wäre, die einzelnen Perioden zum directen Vergleich untereinander durchaus gleich zu gestalten, so mussten wir doch, dem Zustande unseres Patienten Rechnung tragend, bis zu einem gewissen Grade darauf Verzicht leisten. Wir mussten uns begnügen, die Nahrung in den einzelnen Perioden möglichst gleichmässig zu gestalten, die Quantität aber dem jeweiligen Appetit anzupassen. Daraus ergeben sich gewisse Schwierigkeiten für die Beurtheilung, die aber bei der Besprechung der Tabellen gebührend berücksichtigt sind. Der Gehalt der gereichten Nahrungsmittel an Eiweiss, Fett und Kohlehydraten wurde zumeist nach den Rubner'schen Tabellen berechnet.

Der erste Hauptversuch beginnt mit einer Vorperiode von 6 Tagen. Der Koth dieser Vorperiode wurde von drei zu drei Tagen durch Kohle gut abgegrenzt, wodurch diese Vorperiode in zwei Unterperioden zerfällt. Dieser Vorperiode folgte eine ebenfalls 6tägige Pankreonperiode, die in gleicher Weise in zwei Unterperioden gegliedert wurde. Zum Schluss reiht sich eine Nachperiode von 3 Tagen an.

Die Nahrung während dieser ganzen Versuchsdauer bestand aus Fleisch, Ei, Milch, Semmel, Kartoffeln. Der Gehalt derselben an Eiweiss, Fett und Kohlehydraten ist aus den Tabellen zu ersehen.

Das Nahrungsbedürfniss unseres Patienten war ein gesteigertes. Er nahm pro die durchschnittlich 160—190 g Eiweiss, 150—160 g Fett und 300—450 g Kohlehydrate. Zum Vergleich sei an die Zahlen des Voit'schen Kostmaasses für einen 70 kg schweren Mann bei mittlerer Arbeit mit 118 g Eiweiss, 56 g Fett und 500 g Kohlehydraten erinnert.

War bei der gesteigerten Nahrungsaufnahme auch eine etwas grössere Menge von Koth zu erwarten, so zeigte sich doch die Quantität der Fäces übermässig vermehrt. Während der normale Mensch nach Voit bei gemischter Kost pro die 120—150 g feuchten Koth mit 30—37 g Trockensubstanz ausscheidet, entleerte unser Kranker pro Tag 600 bis 800 g feuchten Koth mit 160—200 g Trockensubstanz!

Was nun die Ausnützung der einzelnen Nahrungsstoffe betrifft, so ergiebt die Betrachtung der Tabellen folgendes:

In der ersten Hälfte der Vorperiode (Tab. I) wurden durchschnittlich 169 g, in der zweiten 186 g Eiweiss aufgenommen. Dabei betrug der Eiweissgehalt der Fäces — berechnet aus dem N-Gehalt derselben — 111 g bezw. 116 g. Somit ergiebt sich, dass durchschnittlich in der Vorperiode 66 pCt. bezw. 62 pCt. unausgenützt ausgeschieden wurden, dementsprechend nur 34 pCt. bezw. 38 pCt. des gereichten Eiweisses zur Resorption gelangten. Es passirten also rund $^2/_3$ des eingeführten Eiweisses den Darm unausgenützt, eine in hohem Grade mangelhafte Verwerthung der Eiweissnahrung. So kommt es, dass trotz einer Aufnahme von durchschnittlich 178 g Eiweiss pro Tag es dennoch nur gelang, pro

die 64 g davon zur Resorption zu bringen. Das Gleiche lehrte auch die Nachperiode dieser Versuchsreihe, in welcher von 161 g eingeführten Eiweisses nur 56 g = 35 pCt. resorbirt wurden.

Noch ungünstiger als die Eiweissresorption gestaltete sich die Fettausnutzung. In den beiden Hälften der Vorperiode wurden täglich durchschnittlich 163 g (bezw. 134 g) Fett eingeführt. Davon erschienen im Stuhl wieder pro die 122 g (bezw. 93 g). Es wurden demnach resorbirt 25 pCt. (bezw. 31 pCt.). Ein entsprechendes Resultat zeitigte die Nachperiode, in welcher von 153 g eingeführtem Fett 117 g in den Fäces wieder erschienen, wonach also durchschnittlich nur ca. 23 pCt. zur Resorption kamen.

Die in der zweiten Hälfte der Vorperiode und in der Nachperiode angestellte Analyse des Kothfettes ergab dessen Zusammensetzung aus:

Seifen	6 pCt.	(bezw. 9 pCt.)
Freie Fettsäuren	69 „	(„ 71 „)
Neutralfetten .	25 „	(„ 20 „)

Ein Nachweis von Kohlehydraten oder Zucker in den getrockneten Fäces an den Versuchstagen gelang nicht, auch nicht nach Einwirkung von Ptyalin auf dieselben (weiteres darüber später).

In einer zweiten Versuchsreihe — in welcher das Nahrungsbedürfniss durch Milch, Semmel, Butter gedeckt wurde — ergiebt die medicamentös nicht beeinflusste Periode eine etwas bessere Ausnützung des Eiweisses (Tab. IV) und der Fette (Tab. V). Von 163 g eingeführten Eiweisses gelangten in den Fäces zur Ausscheidung 96 g, wonach 41 pCt. resorbirt wurden. Von 192 g Fett erschienen im Koth 118 g, es wurden also aufgenommen 38 pCt. Von dem ausgeschiedenen Kothfette waren 83 pCt. gespalten.

Auch während dieser Versuchsreihe war Stärke oder Zucker in den Fäces nicht nachweisbar. Nur an den in die Tabellen nicht aufgenommenen Tagen mit diarrhoischen Stühlen nach Aussetzen des Opiums war reichlich Stärke und auch Zucker im Stuhl nachweisbar.

Es stehen also die bei unserem Kranken mit schon völligem Darniederliegen der Pankreasfunction gefundenen Werthe der Eiweissresorption (34, 38, 35, 41 pCt.) jenem von 44 pCt. nahe, welchen Abelmann (2) nach totaler Exstirpation des Pankreas beim Hunde constatirte, welches Resultat im Thierexperiment von de Renzi (3), den Brüdern Cavazzani (4), Sandmeyr (5), Rosenberg (6) u. A. bestätigt wurde.

Hirschfeld (7) fand bei mehreren Diabetikern — für welche Fälle aber der Obductionsbefund zum Beweise einer Pankreaserkrankung nicht vorliegt — durchschnittlich 32 pCt. des N in den Fäces.

Salomon (8) sah in ebensolchem Falle 68—78 pCt. des eingeführten Eiweisses im Koth wiedererscheinen.

Ueber das Vorhandensein von Pankreaserkrankungen mit Fettstühlen beim Menschen liegt eine reiche Casuistik vor [vergl. Oser (9)]. Jedoch finden sich — wenn auch nur sehr wenige — Angaben über das Fehlen von Fettstühlen selbst bei totaler Zerstörung des Pankreas. Litten (10) berichtet über 4 Fälle von totaler Degeneration des Pankreas mit normalem Koth. Hartsen (11) konnte bei zwei Diabetikern selbst nach

Darreichung von 8—10 Löffeln Leberthran keine ungewöhnlichen Fettmengen im Stuhl nachweisen, und doch zeigte die Autopsie ein atrophirtes Pankreas. In seiner bekannten Arbeit über Ikterus berichtet Fr. Müller (12) über 2 Fälle von Pankreaserkrankungen ohne Vermehrung des Kothfettes. Diese Fälle aber lassen — wie Abelmann (2) dies schon des Näheren ausführte — die Annahme zu, dass ein Theil des Pankreas, wenn auch nur ein kleiner, noch functionirte.

Da in unserem Falle nicht nur der Zufluss des pankreatischen Saftes, sondern auch der Galle in den Darm völlig verhindert war, so ist a priori nicht zu sagen, wieviel Schuld an der mangelhaften Resorption der Fette hier dem Fehlen des einen oder anderen zukommt. Dass aber das Fehlen des pankreatischen Saftes im Darm im hohen Grade mit die Ursache der schlechten Resorption der Fette ist, wurde evident erwiesen durch die später zu schildernde prompte Hebung der Fettausnützung bei Zufuhr eines Pankreaspräparates. Diese Beweisführung ist durchaus berechtigt als Analogieschluss mit den Thierexperimenten von Abelmann (2), Sandmeyr (5) de Renzi (3), Cavazzani (4), Rosenberg (6) u. A., welche bei pankreaslosen Hunden eine bedeutende Steigerung der herabgesunkenen Fettausnützung bei Verabreichung von Pankreas und Präparaten aus demselben constatirten.

Weiterhin musste es interessiren, ob und in welchem Grade etwa das Kothfett im vorliegenden Falle gespalten wurde. Fr. Müller (12) hatte in den beiden schon citirten Fällen beim Menschen 77,57 pCt. und 51,2 pCt. des Kothfettes als Neutralfett bestimmt. Er glaubte, dass man eventuell aus einem solchen Befunde Schlüsse auf das Bestehen einer Pankreaserkrankung ziehen könnte. Katz (13) fand im Thierexperiment bei partieller Exstirpation und Unterbindung des Ductus pancreaticus 51,63 pCt. Neutralfett, 46,04 pCt. freie Fettsäuren und 2,33 pCt. Seifen. In unserem Falle sehen wir die allerdings leicht spaltbaren Fette weit hochgradiger zerlegt, wir fanden (Tab. II) im Durchschnitt ca. 23 pCt. Neutralfett, 70 pCt. freie Fettsäuren, 7 pCt. als Seifen gebundene Fettsäuren.

Diese bedeutende Spaltung des Kothfettes ist in unserem Falle wohl ganz einfach dadurch erklärt, dass die grossen Mengen unausgenützten Eiweisses, welche den Darm passirten, noch bis in die untersten Darmpartien hin — zumal bei dem bestehenden Gallenmangel — der Bakterienflora ein üppiges Wachsthum ermöglichten. Wir wissen weiter aus den Untersuchungen von Dietrich (14), Duclaux (15), Pastrowich und Ulzer (16), dass die Anwesenheit von Eiweisskörpern bei Gegenwart von Wasser eine Spaltung der Neutralfette begünstigt. Man könnte hier vielleicht auch noch an eine erhöhte fermentative Fettspaltung im Magen denken, aber eine solche war im vorliegenden Falle ausgeschlossen, da ja das Pankreassekret ausgeschaltet war, und die Fettspaltung im Magen — abgesehen von den Bakterien — wesentlich nur durch das specifische Enzym des Pankreas bewirkt wird, wie ich früher (18) auf Grund experimenteller Beobachtungen erweisen konnte. Weiter kann hier für die Annahme der Spaltung der Fette durch Darmbakterien noch geltend gemacht werden, dass das Fett der Fäces, welches infolge beschleunigter Peristaltik nur kürzere Zeit der Einwirkung der Darmbakterien ausgesetzt

war, noch über 45 pCt. Neutralfett gegen sonst 20 pCt. bei gleicher Diät enthielt. In unserem Falle ist also die höhere Spaltung der Fette zum grossen Theile indirect auf den grossen Gehalt der Fäces an Eiweiss zurückzuführen. Da nun der Gehalt der Fäces an letzterem je nach der Art und Weise und vor allem der Intensität der Störung der Pankreasfunktion bedeutend variiren wird, so würde es sich wohl empfehlen, um für die Fettspaltung zu diagnostischen Zwecken einwandsfreie Vergleichswerthe zu erhalten, eine grössere Menge Fett ohne Beinahrung nehmen zu lassen.

Fragen wir nun noch nach dem physiologischen Nutzeffect in diesen Versuchsreihen, welcher ohne medikamentöse Beeinflussung erreicht wurde, so ergab sich in der ersten Versuchsreihe eine durchschnittliche Aufnahme von 2100 und in der zweiten von 2500 Calorien.

Bei dem guten Appetit gelang es also trotz der procentual schlechten Resorption, den Bedarf an Calorien dem Körper zuzuführen. Die relativ geringe Menge des resorbirten Eiweisses genügte, um bei dem ruhenden Kranken Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, was die fortlaufende Controlle der N-Ausscheidung im Urin ergab. Die resorbirte Nahrung würde ausreichend zur Ernährung der Gewebe gewesen sein, wenn nicht so viel Energie durch Zuckerausscheidung im Harn verloren gegangen wäre.

Es interessirt uns daher die Grösse der Zuckerausscheidung im Urin. Zur Beantwortung dieser Frage steht uns die Vorperiode der ersten Versuchsreihe zur Verfügung. (Die Nachperiode derselben ist hier nicht verwerthbar, weil sich in derselben noch eine Nachwirkung des Pankreon auf die Zuckerausscheidung geltend macht. Dasselbe gilt von der anderen Versuchsreihe, in der eine Nachwirkung der Opiummedikation auf die Glykosurie unverkennbar ist.) Es gingen täglich durchschnittlich (Tab. III) über 90 g Zucker zu Verlust, welche annähernd 400 Calorien entsprechen, die also von dem oben bestimmten physiologischen Nutzeffect in Abzug zu bringen sind. Dies ergiebt dann für die medicamentös nicht beeinflussten Tage einen nicht oder nur knapp ausreichenden durchschnittlichen Calorienwerth.

Es galt also auf medicamentösem Wege die Ausnützung des Eiweisses und der Fette zu heben und die Zuckerausscheidung herabzusetzen.

I.

Zuerst wurde ein Pankreaspräparat, das Pankreon, gegeben und zwar 3 mal 1,0 pro die an 6 aufeinander folgenden Tagen der ersten Versuchsreihe.

Unter der Einwirkung des Pankreon wurden in der ersten Versuchsreihe bei gleichbleibender Diät pro die:

Eiweiss (Tab. I.)

von 196 g resorbirt 115 g = 59 pCt. des Eingeführten
" 158 g " 101 g = 64 pCt. " "

Fett (Tab. II.)

von 139 g resorbirt 87 g = 63 pCt. des Eingeführten
" 133 g " 88 g = 66 pCt. " "

Diese Steigerung der Fettresorption weist schon an sich auf eine bessere Spaltung und Emulgirung der Fette im Darm hin. Sie zeigt sich weiterhin auch noch in einer procentualiter höheren Spaltung des Kothfettes, in dem wir in dieser Periode nur 3 pCt Neutralfett antreffen gegen 25 pCt. in der Vorperiode und 20 pCt. in der Nachperiode dieser Versuchsreihe.

Was weiter die Beeinflussung der Glykosurie durch Pankreon anlangt, so sank die Zuckerausscheidung mehr und mehr. Während in der Vorperiode durchschnittlich täglich über 90 g Zucker im Harn zu Verlust gingen, wurden während der Pankreontage durchschnittlich nur noch 34 g ausgeschieden. Auch eine gewisse Nachwirkung der Medication war unverkennbar noch in der erst eine Woche nach Aussetzen des Präparates beobachteten Nachperiode, in welcher noch nicht ganz die früheren Werthe erreicht sind.

Es liegt nahe, die Einwirkung des Pankreon auf die Zuckerausscheidung im vorliegenden Falle in Analogie zu setzen mit dem Resultat, welches im Thierexperiment gewonnen wurde, wenn man bei der Exstirpation der Bauchspeicheldrüse einen kleinen Theil derselben zurückliess oder beim pankreaslosen Hund ein Stückchen unter die Bauchhaut einnähte.

Unter der Pankreonwirkung gelang es in beiden Unterperioden — in deren erster etwas mehr, in deren zweiter etwas weniger Eiweiss gereicht wurde als in der medicamentös nicht beeinflussten Vor- und Nachperiode — vollkommen ausreichend Eiweiss (100—115 g) durchschnittlich zur Resorption zu bringen.

Während in den medicamentös nicht beeinflussten Perioden täglich nur ca. 1700 Calorien zur Verwerthung gelangten, kamen dem Körper während der Pankreonperiode pro die über 2500 Calorien zu gute. Es wurde also die gleiche Nahrung unter Darreichung von Pankreon um rund 50 pCt. besser verwerthet.

Weiterhin machte sich die Pankreonwirkung dadurch angenehm bemerkbar, dass die vorher stinkenden Stühle diese lästige Eigenschaft verloren, sie waren nicht mehr so massig (durchschnittlich 350—500 g mit 100—110 g Trockensubstanz gegen 700—800 g mit 160—200 g Trockensubstanz.) Ihre Consistenz wurde eine bessere. Auch das Allgemeinbefinden des Patienten war, wie bei der besseren Ernährung der Gewebe zu erwarten, günstig beeinflusst.

Zum Vergleich kann ich aus der Litteratur nur einen Fall heranziehen, in dem bei Pankreaserkrankung des Menschen eine genaue Stoffwechseluntersuchung bei Pankreontherapie angestellt wurde. Es handelt sich um den schon erwähnten Kranken, welchen Salomon (8) in dem v. Noorden'schen Krankenhause beobachtete, bei dem die Diagnose aber allein sich auf die klinische Beobachtung gründet. S. sah unter der Darreichung von 5 g Pankreon pro Tag die Ausscheidung des N im Koth von 23,6 g pro die auf 7,6 g herabgehen, die des Fettes von 38,4 pCt. auf 21,3 pCt. sinken. Er konnte ebenfalls die Besserung im Allgemeinbefinden des Kranken und auch in der makroskopischen Beschaffenheit der Fäces constatiren. Wegele (17) sah einen Patienten, — bei dem

er die Diagnose auf Pankreasdiabetes stellte — bei gemischter, an Kohlehydraten reicher Kost unter Anwendung von 3—4 mal 0,5 g Pankreon schon am dritten Tage zuckerfrei werden. Unter dauernder weiterer Anwendung des Präparates wurde der Urin noch 1/2 Jahr später zuckerfrei gefunden. Diese Therapie beeinflusste auch die bestehende Azotorrhoe und Steatorrhoe im hervorragenden Maasse günstig. Bei einem Versuch, die Medication auszusetzen, traten in 2—3 Tagen die letztgenannten Verdauungsstörungen schon wieder so stark in Erscheinung, dass Patient sofort von neuem dauernd Pankreon nahm. Während der kurzen Pause in der Medication war Zucker im Urin noch nicht wieder aufgetreten. Nicht unerwähnt sollen hier auch die Resultate von Thierexperimenten bleiben, in denen Rosenberg (6) die Einwirkung des Pankreon auf den Stoffwechsel pankreasloser Hunde prüfte. Er sah unter Pankreon eine bessere Verwerthung aller drei Hauptkomponenten der Nahrung.

Soweit ich übersehen kann, ist unser Fall der erste, in welchem bei einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, die durch Autopsie bestätigt wurde, der günstige Einfluss des Pankreons durch genaue Stoffwechselversuche erwiesen wurde. Es zeigte sich eine eklatante Hebung der darniederliegenden Resorption des Eiweisses (von 36 pCt. auf 62 pCt. des Eingeführten) und des Fettes (von 27 pCt. auf 65 pCt.) und eine mehr und mehr sich bessernde Verwerthung des Zuckers in den Geweben.

Nach all diesem darf das Pankreon als ein brauchbares Surrogat für das geschädigte Pankreas empfohlen werden.

II.

Bei den Untersuchungen über die Einwirkung des Opiums musste — wie schon in der Einleitung erwähnt — unsere Aufmerksamkeit darauf gerichtet sein, klarzustellen, in welchem Maasse das Opium im Stande ist, die diabetische Glykosurie zu beschränken. Dann aber kam in Betracht, dass das Opium durch seine styptischen Eigenschaften im vorliegenden Falle günstigere Resorptions- und Ausnützungsverhältnisse herbeiführen musste.

Unsere tabellarische Aufzeichnung beginnt aus äusseren Gründen, nachdem der Patient schon 4 Tage hindurch je 3 mal 15 gtt. Tinct. Opii simpl. erhalten. Es wurde nun vom 5.—10. Tage die gleiche Dosis des Medicamentes beibehalten, sodass sich die in die Tabelle eingetragene Opiumperiode über die Dauer von 6 Tagen erstreckt. Nach Aussetzen des Opiums stellten sich an den nächsten zwei Tagen (12. und 13. Tag seit dem Beginn der Opiummedication) stärkere Durchfälle ein. Wir haben daher die zum Vergleich nöthige Beobachtung über die Ausnützung der gleichen Nahrung ohne Opiumdarreichung erst 10 Tage nach Aussetzen des Opiums, d. h. am 20. Tage nach Beginn der Opiummedication oder eine Woche nach Aufhören der Durchfälle, eingeschaltet. Dieselbe erstreckte sich auf 3 mal 24 Stunden. Der Kot wurde bei diesen Versuchen ebenfalls von je 3 Tagen durch Kohle gut abgegrenzt. Die Nahrung während dieser Versuchsreihe bestand in Milch, Semmel, Butter. Der Gehalt derselben an Eiweiss, Fett und Kohlehydraten ist aus den Tabellen ersichtlich.

Was zunächst die Eiweissausnützung im Darm betrifft, so ergiebt sich für die Zeit der Opiummedication — als 5.—10. Tag in der Tabelle bezeichnet —, dass 47 pCt. bis 52 pCt. des gereichten Nahrungseiweisses zur Resorption gelangten, in der nicht mehr durch Opium beeinflussten Nachperiode nur 41 pCt., trotzdem in dieser ca. 15 pCt. Eiweiss weniger mit der Nahrung eingenommen wurden. Berücksichtigt man noch diese verminderte Eiweisszufuhr in der Vergleichsperiode ohne Opiummedication, so kann man sagen, dass die Eiweissausnützung durch das Opium eine ansehnliche Besserung (über 10 pCt.) erfuhr.

Ganz ähnlich, nur noch etwas günstiger für die Opiumperiode gestaltet sich die Fettausnützung. Während der Opiumperiode wurden 45 pCt. bezw. 49 pCt. des Fettes resorbirt, in der medicamentös nicht beeinflussten Vergleichsperiode nur 38 pCt., obwohl auch hier die Einfuhr etwas geringer war als in der Opiumperiode, was wieder für eine noch bessere Ausnützung unter der Wirkung des Medicamentes (von weit über 10 pCt.) spricht.

Das Kothfett zeigte sich an den Tagen mit und ohne Opiummedication in annähernd gleichem Procentsatze gespalten; es konnte also nach dieser Richtung hin im Gegensatz zum Pankreon eine besondere Wirkung nicht konstatirt werden.

Eine unverkennbare Einschränkung der Zuckerausscheidung im Harn trat schon während der kurzen Zeit unserer Beobachtung zu Tage. Die sich hier zeigende fortschreitende Tendenz zur Besserung lässt für die fortgesetzte Medication günstige Resultate erwarten. Nach Aussetzen des Opiums zeigten sich alsbald geringe Werthe für den Zuckerverlust, welche aber dadurch leicht erklärt werden, dass bei den nun 2 Tage lang eintretenden Durchfällen die Kohlehydrate zum grössten Theil unverändert den Darm verliessen, also nur eine geringe Resorption von solchen stattfand. Dagegen wurde gleichwohl eine Nachwirkung auf die Glykosurie noch über die Einwirkung des Opiums auf den Darm hinaus deutlich erkennbar, als nach diesen Diarrhoen der Stuhl schon wieder wie früher geworden war. Wie aus der Tabelle ohne weiteres ersichtlich, erreichte nämlich die Zuckerausscheidung im Harn erst wieder allmählich ihre frühere Höhe.

Es ergiebt sich aus diesen Beobachtungen, dass auch das Opium bei Pankreaserkrankungen einen bedeutenden Einfluss ausübt. Die Zerstörung des Zuckers in den Geweben nimmt zu. Dieser günstige Einfluss macht sich nicht nur unmittelbar während der Darreichung geltend, sondern ist auch in den nächsten Tagen noch unverkennbar. Wie aber diese Einwirkung des Opiums auf die Glykosurie zu Stande kommt, auf welche Weise die zuckerzerstörende Kraft der Gewebe eine Steigerung beim Pankreasdiabetes unter seiner Einwirkung erfährt, dafür fehlt uns jede Erklärung. Nur das eine ist sicher, dass das Opium die gesunkene Fähigkeit des Pankreasdiabetikers, den Zucker zu spalten, wieder erhöht.

Somit wurde durch Opiumdarreichung eine über 10 pCt. gehende bessere Ausnützung des Eiweisses und der Fette erzielt. Unter seiner Wirkung wurde die Zuckerverwerthung in den Geweben eine bedeutend

bessere. Alles in allem bedeutet die Einwirkung des Opiums eine beträchtliche Hebung der Ausnützung und der Verwerthung der Nahrungsstoffe im Körper.

Fassen wir zum Schluss das Gesammtergebniss kurz zusammen, so können wir sagen, dass unsere Resultate mit den Erfahrungen im Thierexperiment gut übereinstimmen.

Beim Daniederliegen der Pankreasfunction ist die Resorption des Eiweisses und der Fette erheblich geschädigt, und zwar wurde in unserem Falle rund nur ein Drittel des Zugeführten ausgenützt.

Durch Darreichung von Pankreon erfährt die Resorption eine erhebliche Aufbesserung.

Auch durch Opiummedication gestalten sich die Verhältnisse günstiger.

Und endlich wird durch jedes von diesen beiden Präparaten die Glykosurie des Pankreasdiabetikers erheblich eingeschränkt.

Die Verwerthung der gesammten Nahrung hob sich unter Pankreon um 50 pCt., unter Opium um weit über 10 pCt.

Sonach musste durch die combinirte Darreichung von Pankreon und Opium sowohl durch die bessere Ausnützung der Nahrungsstoffe, wie die Beschränkung der Zuckerausscheidung ein noch erheblicherer Gewinn für den Energiebedarf des Organismus sich ergeben. Die Anwendung dieser combinirten Medication bei unserem Kranken wurde leider durch eine intercurente Pneumonie mit letalem Ausgange verhindert.

Tabelle I.

Eiweissausnützung (Pankreon).

Versuchstag	Medication	Eiweiss in der Nahrung	Eiweiss nach Rubner resorbirbar	N-Ausscheidung in den Fäces	Eiweiss in den Fäces g	Eiweiss in den Fäces pCt.	Eiweiss resorbirt g	Eiweiss resorbirt pCt.
I.	—	161,4	150,3	16,320	102,00	--	59,4	—
II.	—	167,2	155,1	18,148	113,43	—	53,8	—
III.	—	177,7	165,3	18,737	117,11	—	60,6	—
Durchschnitt	—	168,8	156,9	17,735	110,85	66	57,9	34
IV.	—	168,5	155,9	16,360	101,25	—	67,2	—
V.	—	224,2	208,5	22.329	139,56	—	84,6	—
VI.	—	166,0	155.0	17,215	107,60	—	58,4	—
Durchschnitt	--	186,2	173,1	19,701	116,14	62	70,1	38

Versuchstag	Medication	Eiweiss in der Nahrung	Eiweiss nach Rubner resorbirbar	N-Ausscheidung in den Fäces	Eiweiss in den Fäces g	Eiweiss in den Fäces pCt.	Eiweiss resorbirt g	Eiweiss resorbirt pCt.
VII.	Pankreon 3 × 1,0	224,3	210,3	16,021	100,13	—	124,2	—
VIII.	do.	180,7	169,3	12,846	80,29	—	100,4	—
IX.	do.	183,4	171,9	9,834	61,46	—	121,9	—
Durchschnitt	—	196,1	183,8	12,567	80,63	41	115,5	**59**
X.	do.	150,0	140,9	8,632	53,95	—	96,1	—
XI.	do.	147,4	136,6	7,892	49,33	—	98,1	—
XII.	do.	176,3	180,4	11,059	69,12	—	117,2	—
Durchschnitt	—	157,9	152,9	9,194	57,47	36	100,4	**64**
XIX.	—	169,0	157,2	15,926	99,54	—	69,5	—
XX.	—	167,8	155,1	15,458	96,61	—	71,2	—
XXI.	—	146,7	138,2	18,992	118,70	—	28,0	—
Durchschnitt	—	161,2	150,2	16,791	104,62	65	56,6	**85**

Tabelle II.

Fettresorption und -spaltung (Pankreon).

Versuchstag	Medication	Fett eingeführt mit der Nahrung g	Fett ausgeschieden in den Fäces g	Fett ausgeschieden in den Fäces pCt.	Fett resorbirt g	Fett resorbirt pCt.	Das Kothfett bestand aus Seifen pCt.	Das Kothfett bestand aus Freie Fettsäuren pCt.	Das Kothfett bestand aus Neutralfett pCt.
I.	—	182	135	—	47	—	—	—	—
II.	—	157	121	—	36	—	—	—	—
III.	—	150	109	—	41	—	—	—	—
Durchschnitt	—	163	122	75	41	**25**	—	—	—
IV.	—	163	110	—	53	—	3,2	74,0	22,8
V.	—	116	78	—	32	—	8,5	63,9	27,6
VI.	—	134	91	—	43	—	7.1	68,6	24,3
Durchschnitt	—	134	93	69	41	**31**	6,3	68,8	24,9
VII.	Pankreon 3 × 1,0	163	61	—	102	—	18,2	79,5	2,3
VIII.	do.	118	44	—	74	—	11,9	83,3	4,8
IX.	do.	135	50	—	85	—	19,8	77,1	3,1
Durchschnitt	—	139	52	37	87	**63**	16,6	80,0	3,4
X.	do.	137	48	—	89	—	22,3	72,9	4,8
XI.	do.	138	46	—	92	—	9,5	88,0	2,5
XII.	do.	124	40	—	84	—	20,4	76,7	2,9
Durchschnitt	—	133	45	34	88	**66**	17,4	79,2	3,4
XIX.	—	119	89	—	30	—	7,2	71,6	21,2
XX.	—	182	139	—	40	—	10,1	73,4	16,5
XXI.	—	157	124	—	33	—	8,3	68.6	23,1
Durchschnitt	—	153	117	76	36	**24**	8,5	71,2	20,3

Tabelle III.

Diabetes mellitus (Pankreon).

Versuchstag	Medication	Kohlehydrate in der Nahrung g	Urinmenge ccm	Zucker im Urin bestimmt mittelst Polarimeter pCt.	pro die g	Titration pCt.	pro die g
I.	—	354	3250	2,6	87	2,4	78
II.	—	380	3750	2,9	109	2,6	98
III.	—	414	2250	2,8	63	2,5	56
IV.	—	364	3250	3,1	101	2,8	91
V.	—	442	3500	2.5	88	2,4	84
VI.	—	318	4000	2,6	104	2,4	96
Durchschnitt	—	379	3333	2,8	90	2,5	84
VII.	Pankreon 3 × 1,0	376	2750	2,5	69	2,2	61
VIII.	do.	283	4000	1,0	40	0,8	32
IX.	do.	342	3250	0,7	23	0.7	23
X.	do.	275	2000	1,7	34	1,4	28
XI.	do.	337	3000	0,5	15	0,5	15
XII.	do.	424	2500	0,9	23	0,9	23
Durchschnitt	—	340	2917	1,2	34	1,1	30
XIX.	—	353	3000	2,0	60	1,9	57
XX.	—	326	3000	1,8	54	1,8	54
XXI.	—	356	3750	2,0	83	1,8	68
Durchschnitt	—	345	3250	1,9	66	1.8	60

Tabelle IV.

Eiweissausnützung (Opium).

Versuchstag	Medication	Eiweiss eingeführt mit der Nahrung	N-Gehalt der Fäces g	Eiweiss in den Fäces (aus N berechnet) g	pCt.	Eiweiss resorbirt g	pCt.
V.	T. Opii 3×15 gtt.	191,7	14,43	90,2	—	101,5	—
VI.	do.	194,0	15,90	99,4	—	95,0	—
VII.	do.	198,9	17,47	110,9	—	88,0	—
Durchschnitt	—	194,9	15,97	100,2	52	94,8	48
VIII.	do.	180,1	14,29	89,3	—	90,8	—
IX.	do.	174,6	11,58	72,4	—	102,2	—
X.	do.	201,6	15,54	97,1	—	104.5	—
Durchschnitt	—	185,4	13,80	86,3	47	99,2	53
XX.	—	159,2	13,47	84,2	—	75,0	—
XXI.	—	172,3	14,26	89,1	—	83,0	—
XXII.	—	158,4	18,22	113,9	—	44,5	—
Durchschnitt	—	163,3	15,32	95,7	59	67,5	41

Tabelle V.
Fettausnützung und -spaltung (Opium).

Versuchstag	Medication	Fett eingeführt mit der Nahrung	Fett in den Fäces (Aetherextract nach Spaltung der Seifen)		Fett resorbirt		Kothfett gespalten
		g	g	pCt.	g	pCt.	pCt.
V.	T. opii 3×15 gtt.	171	102	—	69	—	76,6
VI.	do.	227	121	—	106	—	88,4
VII.	do.	253	135	—	118	—	85,6
Durchschnitt	—	217	119	55	98	45	—
VIII.	do.	192	104	—	88	—	87,9
IX.	do.	174	102	—	72	—	92,8
X.	do.	245	111	—	134	—	85,1
Durchschnitt	—	204	106	51	98	49	—
XX.	—	175	100	—	75	—	81,2
XXI.	—	200	124	—	76	—	79,2
XXII.	—	199	131	—	68	—	89,8
Durchschnitt	—	191	118	62	73	38	—

Tabelle VI.
Diabetes mellitus (Opium).

Versuchstag	Medication	Eingeführte Kohlehydrate	Urinmenge	Zucker bestimmt mittels Polarimeter		Zucker bestimmt mittels Titration		Bemerkungen
		g	ccm	pCt.	g pro die	pCt.	g pro die	
V.	T. opii 3×15 gtt.	530	4250	2,8	119	2,5	106	—
VI.	do.	500	3500	3,0	105	2,9	102	—
VII.	do.	488	3600	3,6	129	3,3	108	—
VIII.	do.	432	3650	3,0	110	3,0	110	—
IX.	do.	516	2900	2,7	78	2,8	81	—
X.	do.	456	2800	2,5	70	2,3	64	—
XI.	—	474	3750	2,0	75	2,0	75	—
XII.	—	372	3300	2,2	72	2,0	66	Diarrhöen
XIII.	—	375	3750	0,2	8	0,2	8	Diarrhöen
XIV.	—	350	3500	0,5	18	0,4	14	—
XV.	—	471	3500	0,5	18	0,6	21	—
XVI.	—	483	4000	0,6	24	0,6	24	—
XVII.	—	422	2750	1,0	28	1,2	33	—
XVIII.	—	214	3850	1,4	54	1,2	46	—
XIX.	—	369	3500	2,5	70	2,5	70	—
XX.	—	364	3500	3,4	119	2,9	96	—
XXI.	—	375	3250	3,2	104	2,9	94	—
XXII.	—	437	4000	2,0	80	2,1	84	—

Litteratur.

1. v. Mering u. Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1889. Bd. 26. S. 371.
2. Abelmann, Diss. Dorpat 1890.
3. de Renzi u. Reale, Berl. klin. Wochenschr. 1892. S. 23.
4. Cavazzani, Arch. di clin. med. 1893. Citirt nach Oser (9).
5. Sandmeyr, Zeitschr. f. Biologie. 1891. Bd. 29. — 1892. Bd. 31. — 1894. Bd. 35. — Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1892.
6. Rosenberg, Deutsche Aerzte-Zeitung. 1902.
7. Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. 1891 u. 1896.
8. Salomon, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
9. Oser, Nothnagel's spec. Pathol. u. Therap. Bd. 18.
10. Litten, Charité-Annalen. 1877 u. 1878.
11. Hartsen, Arch. f. holländ. Beitr. zur Naturheilkunde. 1864. Bd. 3. Citirt nach Oser (9).
12. Fr. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. 1887. Bd. 12.
13. Katz, mitgetheilt in Oser (9). S. 89.
14—15. ref. Maly, Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie. 1904. Bd. 33. S. 86.
16. F. Pastrowich u. F. Ulzer, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. Bd. 36. S. 209—211.
17. Wegele, Fortschritte d. Med. 1902. Bd. 20. S. 313.
18. Meyer, Ernst, Verhandl. des XXII. Congr. f. inn. Medicin. Wiesbaden 1905.

VII.

Ueber Immunitätsreactionen und Gerinnungsvorgänge. Beziehungen der Kernstoffe zu den Immunkörpern. [1]

Von

Dr. **Ulrich Friedemann** und Dr. **Hans Friedenthal.**

Während bisher bei den Reactionen, welche sich zwischen den verschiedenen Stoffen des thierischen Organismus abspielen, fast ausschliesslich rein chemische Gesichtspunkte zur Geltung kamen, ist man in neuerer Zeit auf Vorgänge aufmerksam geworden, welche lediglich als eine Function des colloidalen Zustandes der reagirenden Stoffe zu betrachten sind. Dass solche Reactionen existiren müssen, war zwar bei dem colloidalen Charakter vieler Stoffe, die sich am Aufbau der Gewebe betheiligen, von jeher einleuchtend; ihre Erforschung und wissenschaftliche Verwerthung wurde aber erst möglich, nachdem durch das Studium der anorganischen Colloide die wichtige Erkenntniss gewonnen war, dass der Verlauf der Colloidreactionen weit weniger durch den chemischen Bau, als vielmehr durch bestimmte physikalische Eigenschaften der reagirenden Colloide bestimmt wird. Vor allem erwies sich die elektrische Ladung, welche die colloidalen Theilchen gegen Wasser annehmen, als ausschlaggebend.

Es existiren nun verschiedene Methoden, um die Art dieser Ladung festzustellen, unter denen die elektrische Kataphorese und die Fällung des Colloids durch Elektrolyte erwähnt seien. Bei dieser ist die Ladung desjenigen Jons (Anion oder Kation), welches die fällende Kraft der Salze im wesentlichen beeinflusst, stets derjenigen des Colloids entgegengesetzt. Beide Methoden geben aber nur sichere Resultate, wenn es sich nicht um Gemische verschiedenartiger Colloide handelt.

Eine dritte Methode zur Bestimmung des physikalisch-chemischen Charakters eines Colloids liefert nun die gegenseitige Fällung von Colloidlösungen. Es hat sich nämlich in Uebereinstimmung mit den theoretischen Vorstellungen ganz allgemein das Gesetz ergeben (für anorganische Colloide!), dass entgegengesetzt geladene Colloide einander fällen (Linder

1) Der wesentliche Inhalt dieser Arbeit wurde bereits am 8. December 1905 in einem Vortrag in der Berl. physiolog. Gesellschaft mitgetheilt.

und Picton[1]), Lottermoser[2]), Biltz[3]), M. Neisser u. Friedemann[4]), Henri und Mitarbeiter[5]).

Diese Methode ist deshalb für biologische Fragen von grosser Wichtigkeit, weil sie es gestattet, aus dem Verlauf einer Reaction ganz bestimmte Schlüsse auf den physikalisch-chemischen Charakter der dabei betheiligten Substanzen zu ziehen, auch wenn diese im übrigen gänzlich unbekannt sind. Mit derartigen Stoffen haben wir es aber bekanntlich in der Immunitätslehre zu thun. Trotz vieler darauf gerichteter Untersuchungen ist es bisher nicht gelungen, irgend einen Anhaltspunkt für die Beurtheilung der chemischen Natur der immunisatorisch erzeugten Antikörper zu gewinnen. Bedenkt man aber, dass die bisher für die Isolirung der Immunkörper fast ausschliesslich herangezogenen Methoden der Eiweisschemie, vor allem die Aussalzungsmethoden (Pick[6]) ganz vorwiegend auf physikalisch-chemischen Eigenschaften der zu isolirenden Substanzen beruhen, so ist es einleuchtend, dass die Kenntniss gerade dieser Eigenschaften der Immunkörper für die Erforschung ihrer chemischen Natur von grosser Bedeutung, ja für eine systematische Untersuchung sogar die nothwendige Vorbedingung ist.

Genauer erforscht sind nun bisher unter den Colloidreactionen nur die Fällungsvorgänge, während wir über die sonstige gegenseitige Beeinflussung von Colloiden sehr wenig wissen. Es kann sich daher die Heranziehung der Colloidreactionen zum Verständniss der Immunkörperreactionen auch nur auf diejenigen Vorgänge erstrecken, welche durch eine sichtbare Fällung charakterisirt sind, auf die specifischen Agglutinations- und Präcipitationsvorgänge. Schon Duclaux[7]) und später Bordet[8]) sprechen klar die Ansicht aus, dass diese Reactionen den Coagulationserscheinungen in colloidalen Lösungen sehr ähnlich sind, dass sie als Hydrogelbildungen aufgefasst werden müssen, eine Ansicht, die durch die späteren experimentellen Arbeiten von Bechhold, M. Neisser und Friedemann[9]), Landsteiner und Jagic[10]), Henri und Mitarbeiter[11]), Gengou[12]), Biltz, Much und Siebert[13]), Billitzer[14])u.A. durchaus bestätigt wurde.

---

1) Proceed. Roy. Soc. Vol. 66. Journ. Physic. Chem. Vol. 4. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 33.

2) Anorganische Colloide. Stuttgart 1901.

3) Bericht d. d. chem. Ges. (1904.) S. 3138.

4) Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 11.

5) Compt. rend. de la société de Biolog. Vol. 56 u. 57.

6) Hofmeister's Beiträge. Bd. 1. S. 351—445.

7) Traité de microbiologie. t. 2. p. 254 ff.

8) Ann. de l'institut Pasteur. 1899.

9) Versammlung deutsch. Naturf. u. Aerzte. Cassel 1903. Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 11 u. 19. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 48. S. 385.

10) Wiener klin. Wochenschr. 1904. No. 3. Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 27.

11) l. c.

12) Annal. de l'institut Pasteur. 1904.

13) Behring's Beitr. z. experim. Therapie. 1905. Heft 10.

14) Zeitschr. f. physik. Chemie. S. 45 u. 51. Mit ähnlichen Fragen beschäftigten

Würde es sich nun bei den Immunitätsreactionen einfach um eine Fällung zwischen zwei Colloiden handeln, so wäre eine Erklärung nicht so schwierig, und es würde naheliegend (wenn auch nicht nothwendig) sein, an eine Reaction zwischen zwei entgegengesetzt geladenen Colloiden zu denken. Es hat sich aber gezeigt, dass ein ganz maassgebender Factor bei diesen Fällungen die Anwesenheit von Elektrolyten ist.

Die ersten Beobachtungen in dieser Richtung machte Bordet[1]) bei der Bakterienagglutination. Er konnte zeigen, dass durch die Verbindung zwischen den Bakterien und dem specifischen Agglutinin durchaus noch keine Fällung erfolgt, sondern dass diese erst bei Salzzusatz eintritt. Wir haben diese Beobachtung bei allen möglichen Mengenverhältnissen zwischen Agglutinin und Bakterien nachgeprüft, konnten aber ebenfalls eine specifische Agglutination in salzfreier Lösung nicht beobachten. Allerdings ruft dialysirtes Serum bei Typhusbacillen häufig noch in der Verdünnung 1 : 1000 deutliche Agglutination hervor; es konnte aber a. a. O. ausführlich gezeigt werden, dass diese Fällung mit der specifischen Agglutination nichts zu thun hat.

Bei den specifischen Präcipitinreactionen ist das Eingreifen der Salze ein complicirteres. Während gewöhnlich die Präcipitinreaction in 0,85 proc. Kochsalzlösung angestellt wird, entfernte M. Neisser[2]) zuvor die Salze aus den Seris durch Dialyse oder durch Verdünnen der Sera mit destillirtem Wasser, und beobachtete nunmehr das Auftreten eines sehr massigen Niederschlages, welcher auf Salzzusatz verschwand. Neben der fällenden Wirkung der Salze beobachtet man hier also auch eine hemmende.

Unsere Untersuchungen verfolgten nun zunächst den Zweck, Colloide bekannter Natur aufzusuchen, bei deren Reactionen die Salze eine ähnliche Rolle spielen, wie bei den Immunitätsreactionen. Ferner musste festgestellt werden, ob sich dieser eigenthümliche Reactionsverlauf auf ganz bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften der reagirenden Colloide zurückführen lässt, wodurch wir dann unserer Hauptaufgabe näher geführt würden, nämlich die physikalisch-chemische Natur der Immunstoffe zu ergründen.

Bei der Bakterienagglutination sind derartige Analogien bereits vorhanden [Bechhold, M. Neisser und Friedemann[3])]. Gemische von Mastixemulsionen und sehr geringen Gelatine- und Eiweissmengen zeigen keine Fällung, während diese durch Zusatz von Salz hervorgerufen werden kann. Landsteiner und Jagic[4]) machten die Beobachtung, dass bei ihren Versuchen Blutserum und colloidale Kieselsäure nur in salzhaltiger Lösung einander fällen.

Für die hemmende Wirkung der Salze fehlen dagegen in der Litteratur bisher Angaben über analoge Erscheinungen bei colloidalen Lösungen.

---

sich ferner: Zangger, Centralbl. f. Bacter. 1905. Heft 6 u. 7. Daselbst die Citate früherer Arbeiten.

1) l. c.

2) Hygien. Rundschau. 1903.

3) l. c.

4) l. c.

Es ist uns nun gelungen, derartige Colloidcombinationen aufzufinden, zugleich aber festzustellen, dass bei sicherlich einheitlich gebauten Substanzen das Salz gleichzeitig einen hemmenden und befördernden Einfluss auf die Fällung ausüben kann, je nach den Mengenverhältnissen, in denen die reagirenden Colloide miteinander gemischt werden. Diese Feststellung ist von Wichtigkeit, da sie zeigt, dass möglicherweise auch die specifischen Präcipitine, welche in salzhaltiger Lösung wirken, von denen in salzfreier Lösung nicht verschieden sind, sondern dass dieselben Stoffe bei verschiedenen Mengenverhältnissen ein so gegensätzliches Verhalten gegen die Salze aufweisen können.

I. Colloideiweissfällungen und Präcipitinreaction.

Die bereits erwähnten Befunde bei der Mastixeiweiss- und Kieselsäureeiweissfällung liessen daran denken, dass gerade die Betheiligung der amphoteren Eiweisskörper bei den Colloidreactionen das eigenthümliche Verhalten der Salze erklären könnte. Auch bei der Absorption der Eiweisskörper durch anorganische Hydrogele haben die Salze nach den Versuchen von Biltz, Much und Siebert[1]) einen deutlichen und zwar hemmenden Einfluss. Es sei daher hier das Resultat von Versuchen mitgetheilt, welche in systematischer Weise die Einwirkungen anorganischer Colloide auf Eiweissstoffe ergründen sollten.[2]) Vereinzelte Angaben bestehen hierüber bereits in grösserer Zahl, haben aber zum Theil zu wiedersprechenden Resultaten geführt (Landsteiner und Jagic, Biltz, Much und Siebert, Billitzer).

Es hat sich bei diesen Versuchen herausgestellt, dass alle Colloide, elektropositive wie elektronegative, Eiweiss fällen, sofern man mit salzfreiem Eiweiss arbeitet und die Mengenverhältnisse in genügender Weise variirt[3]). Wie bei den meisten Colloidreactionen findet nämlich auch hier die Fällung bei Ueberschuss eines der Colloide nicht statt. Das Merkwürdige ist nun, dass in ausfallenden „neutralen" Gemischen Gegenwart von Kochsalz die Fällung aufhebt, während umgekehrt bei den nicht fallenden „übercompensirten" Gemischen durch Salz die Fällung hervorgerufen wird. Wir sehen also bei einer Mischung von zwei Colloiden das Salz gleichzeitig fördernde und hemmende Wirkungen entfalten.

Auf eine Erklärung dieses Verhaltens vom Standpunkte der Colloidchemie sei hier nicht eingegangen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass hier eine sehr auffällige Analogie mit den specifischen Präcipitinreactionen

1) l. c.

2) Die Resultate dieser Versuche werden unter mehr theoretischen Gesichtspunkten a. a. O. (Arch. f. Hygien.) ausführlich publicirt, woselbst auch die Literatur eingehender berücksichtigt wird.

3) Von anorganischen Colloiden kamen Platin, Silber, Eisenhydroxyd, Chromhydroxyd, Kieselsäure, Molybdänsäure, Arsen- und Antimontrisulfid zur Anwendung. Als Eiweiss diente dialysirtes Serum oder Eiereiweiss; bisweilen wurden auch die Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat entfernt und dann dialysirt. Das Resultat war das gleiche.

vorliegt und dass ähnliche Erscheinungen anscheinend stets dann beobachtet werden, wenn ein elektroamphoteres Colloid und ein solches mit ausgesprochener elektrischer Ladung (positiv oder negativ) miteinander reagiren.

II. Kernstoffreactionen und Immunkörperreactionen.

Die Analogien, welche zwischen Colloid- und Immunkörperreactionen bestehen, beziehen sich bisher nur auf Fällungen, an denen anorganische Colloide betheiligt sind. Um nun weiterhin die Körperklasse bestimmen zu können, zu der die Immunstoffe gehören, war es natürlich von der grössten Wichtigkeit, zu untersuchen, ob auch unter den Substanzen, welche sich im Organismus vorfinden, solche existiren, welche den im vorhergehenden festgestellten physikalisch-chemischen Bedingungen genügen, daher Analogien zu den specifischen Fällungsvorgängen aufweisen. Elektroamphotere Colloide sind nun im Körper in Form der Eiweisskörper ausserordentlicn zahlreich vorhanden. Dagegen ist die Zahl der colloidalen Substanzen mit ausgesprochen basischen und sauren Eigenschaften im Organismus eine sehr begrenzte und beschränkt sich unter den bekannten Substanzen eigentlich ausschliesslich auf die chemischen Bestandtheile der Zellkerne.

Bekanntlich finden sich nach den Untersuchungen von Kossel,[1]) Lilienfeld,[2]) Malengreau,[3]) Huiskamp,[4]) J. Bang[5]) u. a., in den Zellkernen Stoffe von basischem Charakter, die Histone und die Nucleine, welche saurer Natur sind. Ueber die Art, in welcher diese Stoffe miteinander verbunden sind, herrscht bisher noch keine Einigkeit. Festgestellt sind bisher anscheinend zwei Verbindungen, die Nucleoproteide und das Nucleohiston. Während aber Kossel und Lilienfeld annehmen, dass das Nucleohiston eine Verbindung von Histon, Nucleinsäure und Eiweiss ist, fasst Bang neuerdings diesen Körper einfach als nucleinsaures Histon auf. Auffallend ist jedenfalls, dass die Autoren je nach der Art der angewandten Methode zu Körpern von sehr differenter Zusammensetzung gelangten, und es will uns daher scheinen, dass möglicher Weise eine schon von Posternak[6]) geäusserte Ansicht zu Recht besteht, nach der die Verbindungen der Kernstoffe gar keine wohldefinirten chemischen Verbindungen in bestimmten, festen oder multipeln Proportionen sind, sondern colloidale Absorptionsverbindungen, die je nach den Versuchsbedingungen (Mengenverhältnisse und Salzgegenwart) eine schwankende Zusammensetzung zeigen.

Auch der stark hervortretende Einfluss von Salzen auf die Fällungen zwischen den verschiedenen Kernstoffen spricht für die colloidale Natur dieser Reactionen. Bekanntlich wird das wasserlösliche Nucleohiston

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 30.
2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 18. S. 478.
3) La cellule. T. XVII.
4) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 32.
5) Hofmeister's Beiträge. Bd. 4. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 30.
6) Annal. de l'institut Pasteur. Bd. 15.

bereits in 0,9 proc. NaCl-Lösung gefällt und noch stärker fällend wirken Kalksalze. Umgekehrt findet die Fällung zwischen Histon und Nucleohiston in salzhaltiger Lösung nicht statt (Huiskamp). Wir konnten nun feststellen, dass alle diese Beobachtungen nur an frisch hergestellten Präparaten bestätigt werden können. Benutzt man dagegen ältere Nucleohistonpräparate, die auch bereits Veränderungen ihrer Löslichkeit zeigen, so sieht man, dass die Nucleohistonlösung in 0,9 proc. Kochsalzlösung nicht gefällt wird und dass die Fällung mit Histon auch in salzhaltiger Lösung stattfindet. Auch das Histon ändert gewisse Eigenschaften (seine Fällbarkeit durch NH_3 in salzhaltiger und salzfreier Lösung) mit der Zeit.

Wir sehen also hier von selbst eintretende, allmähliche Veränderungen der physikalischen Eigenschaften ohne eingreifendere chemische Umsetzungen, wie sie bei colloidalen Substanzen so häufig beobachtet werden und von Hofmeister geradezu als Characteristicum der Colloide betrachtet worden sind.

Vollkommene Uebereinstimmung mit den Colloidreactionen fanden wir nun aber bei den Fällungen zwischen den Kernstoffen und den Eiweisskörpern, die uns ja nach den Erfahrungen an den anorganischen Colloiden ganz besonders interessiren mussten. Wenn auch die Thatsache, dass Histon, Nucleohiston und Nucleinsäure Eiweiss fällen, schon seit langem bekannt ist, so sind doch diese Fällungen vom Standpunkt der Colloidchemie und in ihren Beziehungen zu specifischen Reactionen bisher nicht bearbeitet worden, und eine Reihe von Erscheinungen, vor allem die Rolle der Salze bei diesen Reactionen wurde daher nicht beobachtet. Am eingehendsten haben wir uns mit dem Histon beschäftigt, da gerade bei diesem Stoff auffällige Analogien zu den specifischen Präcipitinreactionen hervortreten, und es seien diese Versuche daher zunächst mitgetheilt.

Das Histon stellten wir uns nach der neuesten Vorschrift von Bang dar. Auch hatte Herr Dr. Bang die Liebenswürdigkeit, uns eigendargestelltes Histonchlorid und Nucleohiston zur Verfügung zu stellen, wofür wir ihm an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank aussprechen.

Als Ausgangslösungen dienten 1 proc. Histonlösungen in destillirtem Wasser. Das Histon ist unter diesen Bedingungen nur minimal löslich. Da jedoch stets unter den gleichen Bedingungen gearbeitet wurde, so konnten wir hoffen, Lösungen von ziemlich constantem Histongehalt zu erzielen. Später benutzten wir auch das leicht lösliche Histonchlorid, nachdem sich herausgestellt hatte, dass dieses sich in den wesentlichen Punkten dem Histon ganz analog verhält.

Zunächst liess sich feststellen, dass Eiweiss noch in sehr geringen Mengen durch Histon nachweisbar ist. Mit 0,1 proc. Histonlösungen gab Kaninchenserum noch in der Verdünnung 1 : 600 ein starkes Präcipitat.

Noch geringer sind jedenfalls die Histonmengen, welche durch Eiweiss nachweisbar sind, wenn man bedenkt, dass die mit 0,1 proc. Histon angesetzte Lösung bei dessen Schwerlöslichkeit doch nur Spuren enthalten haben kann. Chemisch liess sich jedenfalls in der filtrirten Lösung weder durch Salpetersäure noch durch die Biuretreaction Histon nachweisen. Aus der grossen Empfindlichkeit der Immunitätsreactionen lässt

sich also ein Einwand gegen die im folgenden vorgebrachten Analogien nicht ableiten.

Die folgende Tabelle zeigt, dass ferner wie bei der Präcipitinreaction ein Ueberschuss von Eiweiss die Reaction hemmt.

Tabelle I.

Histon 0,1 pCt.	Serum	
1 ccm	0,1	†
1 „	0,03	†††
1 „	0,01	†††
1 „	0,003	†††
1 „	0,001	0
1 „	0,0003	0

Dasselbe beobachtet man übrigens bei einem Ueberschuss von Histon, indem eine 1 proc. Histonlösung das Eiweiss in der grössten Verdünnung (0,003 ccm) nicht mehr fällte.

Die interessanteste Analogie zu den specifischen Präcipitationen bietet aber das Verhalten der Salze bei dieser Reaction. Mischt man eine wässerige Histonlösung mit einer Lösung von sehr wenig Serum in grossen Mengen destillirten Wassers, so erfolgt sofort eine sehr dichte Trübung. Fügt man Salz hinzu, so klärt sich die Flüssigkeit sofort und bisweilen beobachtet man noch längere Zeit das Absetzen eines sehr geringen Niederschlages.

Der quantitative Ablauf der Reaction erhellt aus dem folgenden Versuch, in dem eine dialysirte Eiereiweisslösung (Eieralbumin Merk) und Histonchlorid zur Anwendung kamen:

Tabelle II.

Das Histon wird in wenig HCl gelöst und mehrere Tage bis zum Verschwinden der sauren Reaction dialysirt. Eiweisslösung ca. 0,25 pCt.

Histon	Eiweiss	Sofort	24 Stunden	+ 3 Tropfen Sofort	NaCl 10 pCt. 24 Stunden
1:2	1 ccm	0	0	0	0
1:4	1 „	0	0	0	0
1:8	1 „	0	Trübung	0	0
1:16	1 „	Trübung	deutl. Niederschlag	0	0
1:32	1 „	starke Trübung	0	0	0
1:64	1 „	do.	Spur	0	deutlicher Niederschlag
1:128	1 „	Trübung	Trübung	0	do.
1:256	1 „	leichte Trübung	leichte Trübung	0	do.
1:512	1 „	Spur	Spur	0	0
1:1024	1 „	0	0	0	0
1:2048	1 „	0	0	0	0
1:4096	1 „	0	0	0	0

Volum: 2 ccm.

Dieser Versuch zeigt deutlich, wie der Salzzusatz zunächst die Reaction völlig aufhebt, wie aber nach 24 Stunden an Stelle der Trübungen in salzfreier Lösung die Bildung eines wohlabgesetzten Nieder-

schlages erfolgt. Sehr merkwürdig ist die Beobachtung, dass die bei der Histonverdünnung 1 : 32 sofort erfolgende starke Trübung nach 24 Stunden wieder völlig verschwunden ist. Aehnliche Beobachtungen wurden a. a. O. auch bei der Fällung von Bacterien durch dialysirtes Serum mitgetheilt.

Diesen Fällungsversuchen mit Eiweiss (Serum) reihten sich Versuche mit Bacterien an, bei denen ebenfalls nach Beziehungen zur specifischen Agglutination gesucht wurde. Es dienten dazu Typhusbacillen, welche durch 1 proc. Formalin abgetödtet und durch Waschen und Centrifugiren vom Formalin und anhaftenden Salzspuren befreit wurden. Wie es bei dem elektrischen Gegensatz zwischen Histon (elektropositiv nach Huiskamp) und Bacterien (elektronegativ) zu erwarten war, ruft das Histon in der That eine typische Agglutination bei Bacterien hervor, aber auch hier ist die Fällung an gewisse Mengenverhältnisse gebunden, wie die folgende Tabelle zeigt:

Tabelle III.

Histon 0,5 pCt.	Bakterien	
1,0	1 ccm (1:5)	0
0,5	1 „	0
0,25	1 „	0
0,1	1 „	†††
0,05	1 „	†††
0,025	1 „	†††
0,01	1 „	0
0,005	1 „	0
0,0025	1 „	0

Auch bei dieser Reaction spielt der Zusatz von Salz eine Rolle, indem er die Fällung aufhebt und in der Hemmungszone Fällung hervorruft (s. Tabelle V).

Tabelle IV.

Histon 0,5 pCt.	Bakterien	NaCl normal	
1,0	1 ccm (1:5)	1	††
0,5	1 „	1	††
0,25	1 „	1	†
0,1	1 „	1	0
0,05	1 „	1	0
0,025	1 „	1	0
0,01	1 „	1	0
0,005	1 „	1	0
0,0025	1 „	1	0

Allerdings ist die Uebereinstimmung bei der Agglutination keine so vollkommene wie bei der Präcipitation, da nach den Versuchen Bordets ja in salzfreier Lösung überhaupt keine Bakterienagglutination stattfindet. Auch sonst finden sich gewisse Unterschiede. So wird die Histonagglutination durch geringe Mengen Gelatine gehemmt, während dies bei der specifischen Agglutination nicht der Fall ist. Diese Unterschiede hängen

wahrscheinlich damit zusammen, dass die Bakterien nicht wie Eiweiss elektroamphoter, sondern wahrscheinlich wegen ihres hohen Gehaltes an Nucleïnstoffen sich elektronegativ verhalten.

Wir versuchten ferner, ob sich das Histon durch Kochen gleich den Antikörpern inactiviren liesse, kamen aber dabei zu einem negativen Resultat; wir möchten jedoch darauf keinen allzugrossen Werth legen, da diese Inactivirung zweifellos nicht von den betreffenden Stoffen selbst abhängt, sondern sehr wesentlich durch die Anwesenheit anderer Stoffe (Salze, Eiweiss) beeinflusst wird. Sehr häufig zeigen die reinen Stoffe ganz andere Eigenschaften wie die verunreinigten (wie dies besonders aus den schönen Untersuchungen Jakoby's über das Ricin sehr deutlich hervorgeht). Interessant ist die Thatsache, dass das Histon, obwohl es beim Kochen in salzhaltiger Lösung ausfällt, seine agglutinirende Wirkung quantitativ behält. Es erinnert dies an die Beobachtungen von Landsteiner und Jagic[1]), Gengou[2]) über die Agglutination von Blutkörperchen durch anorganische Niederschläge.

Es seien in Kürze einige merkwürdige Beobachtungen mitgetheilt, die sich bei den Fällungen zwischen Nucleohiston und Eiweiss ergeben:

Durch Zusammengiessen von 2 ccm einer Eieralbuminlösung und 0,5 ccm einer Nucleohistonlösung entsteht ein ziemlich grobflockiger Niederschlag, der nach dem Centrifugiren in 2 ccm Aq. destillat. aufgeschwemmt wird. Es entsteht dabei eine milchige Flüssigkeit, in der aber eine deutlich flockige Fällung nicht sichtbar ist.

Auf Zusatz von 1 Tropfen NaCl (10 pCt.) erfolgt Klärung.

Bei 2 Tropfen wieder dicke Trübung.

Bei 3 Tropfen beginnende flockige Ausscheidung, die bei 9 Tropfen ihr Maximum erreicht.

Bei 13 Tropfen wieder Klärung.

Bei steigendem Salzzusatz findet also ein periodischer Wechsel von Fällung und Lösung statt.

Leider war es uns nicht möglich, auch noch die Nucleïnsäure eingehender in Bezug auf ihr Eiweissfällungsvermögen zu untersuchen, da sie uns nicht in ausreichenden Mengen zur Verfügung stand.

Die im Vorhergehenden wiedergegebenen Versuche, vor allem diejenigen, welche sich auf das Histon beziehen, haben ergeben, dass die allgemeinen Gesetzmässigkeiten des Reactionsverlaufes (vor allem in Bezug auf die Rolle der Salze), welche wir bei den Reactionen zwischen elektropositiven oder elektronegativen Colloiden und solchen von elektroamphoterem Charakter bei den anorganischen Colloiden festgestellt hatten, auch bestehen bleiben, wenn statt dieser die organischen Bestandtheile der Zellkerne in die Reaction eintreten. Die Analogien, welche wir zwischen der Colloideiweissfällung und der specifischen Präcipitinreaction gefunden hatten, gelten daher in gleicher Weise für die Reaction zwischen Eiweiss und dem basischen (elektropositiven) Histon.

1) l. c.
2) l. c.

Eine wichtige Frage ist es nun, ob wir die Kernstoffe mit den Präcipitinen oder mit der präcipitabeln (präcipitogenen) Substanz in Analogie zu setzen haben. Denn der Reactionsverlauf gibt ja nur darüber Auskunft, dass eine amphotere Substanz mit einer ausgesprochen geladenen in Reaction tritt, und gestattet nicht, die elektrischen Eigenschaften beider Colloide getrennt zu bestimmen. Wenn nun auch ein grosser Theil der Autoren die Ansicht vertritt, dass die präcipitable Substanz mit dem Eiweiss identisch ist, so dürfte doch ein Beweis hierfür in keiner Weise erbracht sein, ja die Versuche von Obermeyer und Pick[1]), welche mit reinem crystallisirten Eiereiweiss keine Präcipitine erhielten, liessen sich sogar im entgegengesetzten Sinne deuten. Besonders konnte daran gedacht werden, dass die im Serum stets vorhandenen Nucleoproteide als die Träger der artspecifischen, präcipitogenen Eigenschaften zu betrachten seien. Um diese Frage zu entscheiden, haben wir Immunisirungsversuche mit Kernsubstanzen unternommen und versucht, ob wir auf diese Weise Präcipitine für das Serum der gleichen Species erhielten.

Zunächst verwandten wir Hundespermatozoenköpfe, welche man durch Schütteln von Hundesperma in destillirtem Wasser, mehrmaliges Waschen und Centrifugiren erhält. Dieselben bestehen bekanntlich fast ausschliesslich aus Kernsubstanz. Trotz länger fortgesetzter Immunisirung gelang es uns nicht, ein Präcipitin für Hundeserum zu erhalten. Auch mit Nucleohiston (Merk) und Histon, die aus Kalbsthymus hergestellt waren, liessen sich keine Präcipitine für Ochsenserum erzielen. Wir wollen nicht in Abrede stellen, dass man bei anderer Versuchsanordnung doch noch zu einem positiven Resultat gelangen könnte. Zur Stütze der Annahme, dass auch die präcipitogenen Bestandtheile des Blutserums in dessen Nucleoproteiden zu suchen seien, mussten wir jedoch ganz besonders kräftige, präcipitogene Eigenschaften der Kernstoffe feststellen und haben daher diese Versuche nicht weiter fortgesetzt.

Nach dem Ausfall dieser Immunisirungsversuche müssen wir es für wahrscheinlicher halten, dass die Kernstoffe nicht mit der präcipitablen Substanz, sondern mit den Präcipitinen in Analogie zusetzen sind. In wie weit man berechtigt ist, aus den Uebereinstimmungen zwischen den Kernstoffen (Histon) und den Präcipitinen in ihrem Verhalten gegenüber dem Eiweiss auf eine chemische Verwandtschaft beider Substanzen zu schliessen, muss weiteren Forschungen überlassen bleiben. Immerhin dürften die Kernstoffe nach den bisherigen Kenntnissen die einzigen bekannten Stoffe im Organismus sein, welche jene physikalisch-chemischen Eigenschaft besitzen, die wir bei den Präcipitinen beobachtet haben; und es erscheint uns daher bei der gänzlichen Unkenntniss, in der wir uns gegenwärtig über die chemische Natur der Antiköper befinden, nicht aussichtslos, bei Isolirungsversuchen der Präcipitine auf Körper von Kernstoffnatur, vor allem solche mit histonähnlichen Eigenschaften, die Aufmerksamkeit zu lenken.

Bei unseren Betrachtungen und Versuchen haben wir bisher alle

---

1) Wiener klin. Rundschau. 1902. No. 15. Wiener klin. Wochenschr. 1902. No. 22 u. 1904. No. 10.

Präcipitine unter einem einheitlichen Gesichtspunkt abgehandelt und von ihrer specifischen Verschiedenheit ganz abgesehen. Es ist ja auch wohl ohne weiteres einleuchtend, dass der gleiche Wirkungsmechanismus bei all den verschiedenen Präcipitinen auf einen in gewissen Theilen ähnlichen Bau derselben zurückgeführt werden kann, und weiteres ist es wohl auch nicht unwahrscheinlich, dass Substanzen von ähnlicher Constitution auch normaler Weise im Körper vorhanden sein werden. Aus diesem Grunde dürfte also einem Vergleich zwischen normalen Körperbestandtheilen und specifischen Stoffen nichts im Wege stehen.

Ein schwieriges Problem ist es dagegen, wie die Specifität der Immunitätsreactionen mit dem colloidalen Charakter der reagirenden Substanzen in Einklang zu bringen ist. Landsteiner und Jagic[1]) glauben, dass die Specifität auf Abstufungen des basischen oder sauren Charakters amphoterer Colloide zurückgeführt werden kann. Es will uns scheinen, dass nach unseren Versuchen das Problem der Specifität bei den Fällungsreactionen vielleicht etwas anders gefasst werden müsste. Handelt es sich nämlich bei den Immunstoffen wirklich zum Theil um elektrisch differente Körper, so liegt das Auffallende eigentlich nicht darin, dass die specifischen Antikörper ihre homologen Eiweisskörper fällen, sondern es muss vielmehr erklärt werden, warum sie gemäss ihrer elektrischen Natur nicht alle Eiweisskörper fällen, ja warum sie überhaupt im Serum existenzfähig sind. Es hat danach den Anschein, als ob die Präcipitine gewisse Bestandtheile enthalten, welche ihren elektrischen Charakter verdecken, und es wäre wohl denkbar, dass die specifischen Beziehungen gerade zwischen diesen hemmenden Stoffen und den Antigenen bestehen. Zu einer ganz ähnlichen Auffassung wurden ja auch Bechhold, M. Neisser und Friedemann[2]) bei ihren Versuchen über die Bakterienagglutination gedrängt. Es ergab sich, dass die Bakterien neben den fällbaren wahrscheinlich auch hemmende Stoffe enthalten, eine Annahme, die neuerdings von Porges[3]) in experimentellen Arbeiten durchaus bestätigt wurde, und dass das specifische Agglutinin wahrscheinlich gerade auf diesen Hemmungskörper einwirkt. Eine derartige functionelle Ausschaltung differenter Stoffe durch Anlagerung anderer Gruppen ist aber ein im Körper ausserordentlich verbreiteter Vorgang und es sei diesbezüglich nur an die Abspaltbarkeit der Fermente aus ihren Zymogenen erinnert.

Demnach wäre nur die Beseitigung dieser hemmenden Stoffe ein specifischer Vorgang, dem dann eine unspecifische Fällung zwischen zwei Colloiden, welche natürlich nach den allgemeinen für die colloidalen Substanzen gültigen Gesetzen verlaufen muss, folgt. Nur dieser zweite, unspecifische Theil der Reaction ist in vorliegender Arbeit behandelt worden, während die viel schwierigere Aufgabe, die Specifität zu erklären, verschoben werden muss bis zur völligen Aufklärung dieser verhältnissmässig einfachen, physikalisch-chemischen Vorgänge. Der umgekehrte

---

1) l. c.

2) l. c.

3) Zeitschrift f. experim. Pathol. u. Therapie. 1905. Centralbl. f. Bacteriol. Bd. 40. H. 1.

Weg, die Specifität ohne vorherige Kenntniss des Wirkungsmechanismus zu erklären, erschien uns jedenfalls aussichtslos.[1])

III. Die biologischen Fällungsreactionen im Allgemeinen.

Dass in der That die specifischen Fällungsreactionen eine von ihren specifischen Beziehungen absehende, einheitliche Behandlung gestatten, geht nun auch daraus hervor, dass sie weitgehende Aehnlichkeiten mit gewissen, an den normalen Körperflüssigkeiten sich abspielenden Vorgängen aufweisen. Schon Duclaux hatte erkannt, dass die Fällungen durch die immunisatorisch erzeugten Antikörper (Präcipitation, Milchgerinnung, Agglutination) in gewissen Punkten wesensgleich mit den Vorgängen der Blutgerinnung und Käsebildung seien, und fasste daher alle diese Reactionen unter dem Namen der „Coagulationserscheinungen“ zusammen, der wohl eine colloidale Gelbildung bezeichnen soll. Diese Ansicht, welche auch Bordet später experimentell begründete, stützt sich vor allem auf die eigentümliche Rolle, welche die Salze bei diesen Reactionen spielen und welche ja bekanntlich auch bei den Gelbildungen anorganischer Hydrogele beobachtet wird. Die Betheiligung der Salze, an den Fällungen, welche bereits eingangs ausführlich bei den Immunitätsreactionen geschildert wurde, ist bei der Blut- und Milchgerinnung durch Lab bereits seit langem bekannt und es sei diesbezüglich auf die berühmten Arbeiten von A. Schmidt, Hammarsten, Arthus u. Pagès u. A. verwiesen, welche übereinstimmend ergeben, dass in salzfreien Lösungen eine Gerinnung nicht stattfindet und dass insbesondere die Kalksalze einen sehr mächtigen Einfluss zeigen. Die Plasteïnbildung und die Muskelgerinnung, die wohl zweifellos diesen Reactionen angereiht werden müssen, dürften in physikalisch-chemischer Hinsicht bisher zu wenig erforscht sein.

Mit dieser Auffassung des Fällungs- oder Gerinnungsvorganges als colloidaler Gelbildung, ist jedoch das Problem der Einheitlichkeit aller dieser Reactionen keineswegs erschöpft. Alle betrachteten Vorgänge lassen sich nämlich in zwei Phasen zerlegen, deren zweite, wie wir sahen, stets dasselbe Phänomen darstellt, während die erste bei jeder der Reactionen durchaus verschieden ist und anscheinend auch mit der Fällung selbst in keinem erkennbaren Zusammenhang steht. Bei

---

1) Anmerkung während der Correctur: Dass das in den specifischen Präcipitaten reichlich vorhandene Eiweiss aus dem präcipitabeln Eiweisskörper stammt, ist bei den ungeheuren Verdünnungen, in denen dieser wirksam sein kann, schon an sich sehr unwahrscheinlich. Inzwischen haben nun Versuche von Friedemann und Isaac (diese Zeitschr.) mit grosser Wahrscheinlichkeit zu dem Resultat geführt, dass die präcipitable Substanz kein Eiweiss ist. Wir neigen daher der Ansicht zu, dass der in den Präcipitinen enthaltene kernstoffartige Körper mit den Eiweisskörpern des eigenen Serums eine Fällung eingeht, nachdem die hemmenden Factoren durch die Einwirkung der präcipitablen Substanz beseitigt worden sind. Diese Auffassung würde es verständlich machen, warum bei Ueberschuss des präcipitirenden Serums nie eine Hemmung der Reaction eintreten kann, da ja bei allen Verdünnungen fällende und fällbare Substanz in demselben Verhältnis stehen.

den Immunitätsreactionen geht der Fällung eine Verbindung des Antikörpers mit den Bacterien oder dem Eiweiss voraus, während ganz andersartige Vorgänge, nämlich Fermentwirkungen, die Lab- und Blutgerinnung einleiten.

Vom chemischen Standpunkt sind diese Fermentreactionen eingehend studirt worden, und es hat sich, namentlich unter dem Einfluss Hammarstens, die Ansicht mehr und mehr Bahn gebrochen, dass das Fibrinogen durch das Ferment in das Thrombosin und Fibrinoglobulin, das Caseïn in Paracaseïn und Molke hydrolytisch gespalten wird. Die Frage, warum nach diesen Vorgängen nunmehr eine Gerinnung eintritt, ist allerdings vom chemischen Standpunkt aus schwer zu beantworten. Während bei der Käsebildung allgemein eine Entstehung von Paracaseïnkalk angenommen wurde, konnte diese von Lilienfeld, Arthus und Pagès auch auf die Blutgerinnung übertragene Anschauung von Hammarsten experimentell zurückgewiesen werden. Bei den Immunitätsreactionen handelt es sich nun sicher nicht um Spaltungen, sondern um Synthesen, und die Annahme unlöslicher Salzverbindungen ist hier vollends unmöglich. Kurzum, wenn man auf dem bisher beschrittenen chemischen Wege fortschreitet, ist man gezwungen, für jede der Reactionen eine gesonderte Erklärung anzunehmen, und die vom Standpunkt der Colloidchemie erreichte einheitliche Auffassung geht auf diese Weise vollständig verloren.

Aus diesem Grunde vertrat auch Duclaux die Ansicht, dass die Labwirkung auf die Milch durchaus wesensgleich mit der Wirkung der Kalksalze sei, dass also eine Trennung der Labgerinnung in die Phase der Fermentwirkung und der Fällung verlassen werden müsse. Fuld[1], welcher zwar diese Ansicht nicht theilt, glaubt, dass das Lab nicht eine chemische, sondern eine physikalische (colloidale) Veränderung des Caseïns bewirke.

Das vorliegende Problem besteht aber, wie uns scheint, überhaupt nicht in der Frage, ob es sich um chemische Vorgänge handelt oder nicht, sondern liegt lediglich in der Wahl der Methode, nach der die uns interessirenden Reactionen untersucht werden müssen. Es muss aussichtslos erscheinen, in den Mechanismus dieser Vorgänge einen völligen Einblick zu gewinnen, so lange man bei der Betrachtung der ersten Reactionsphase rein chemische Gesichtspunkte walten lässt und dann unvermittelt in das mehr physikalische Gebiet der Colloidchemie überspringt. Ebenso unrichtig ist es aber, die Mitwirkung chemischer Vorgänge von vornherein zu leugnen.

Das zu erstrebende Ziel besteht vielmehr in einer genauen Feststellung der Aenderungen des colloidalen Zustandes, welche sich in der ersten Reactionsphase vollzieht und schliesslich zur Abscheidung des colloidalen Gels führt, gleichviel ob diese Umwandlung durch chemische oder wie immer geartete Processe herbeigeführt wird.

Wenn nun auch eine exacte, quantitative Bestimmung von Colloideigenschaften bisher nicht möglich ist, so existiren doch bereits einige Methoden, welche über den colloidalen Zustand von Lösungen Aufschluss

1) Asher-Spiro, Ergebnisse d. Physiologie. Bd. 1. Biochemie.

geben, und unter diesen seien vor allem die Fällbarkeit durch Elektrolyte, durch Colloide und die Wanderung im elektrischen Strom erwähnt.

Eine derartige Untersuchung wurde dann auch bereits von Bechhold, M. Neisser und Friedemann bei der Bacterienagglutination durchgeführt, welche allerdings insofern besonders günstige Verhältnisse darbietet, als das dabei entstehende Product aus dem Reactionsgemisch entfernt und isolirt untersucht werden kann. Auf diese Weise wurden Normalbacterien und Agglutininbacterien in ihrem Verhalten gegenüber Salzen, Colloiden und im elektrischen Strom untersucht. Allgemein waren die Agglutininbacterien leichter fällbar durch Salze als die normalen Bacterien.

In Uebereinstimmung damit fanden Hammarsten, Fuld[1]), Laqueur[2]) und Loevenhart[3]), dass Paracaseïnlösungen durch Salze leichter gefällt werden als Caseïnlösungen. Loevenhart knüpft daran die Vermuthung, dass das Caseïn durch Lab in eine gröbere Suspension übergeführt werde, welche bereits zu dem ungelösten Zustand überführe, während Laqueur auf Grund vergleichender Bestimmungen der inneren Reibung von Caseïn- und Paracaseïnlösungen gerade zu dem entgegengesetzten Resultat kommt. In dieser Hinsicht sind nun die Versuche über die Bacterienagglutination sehr lehrreich. Denn die mikroskopische Beobachtung zeigt, dass trotz der erhöhten Fällbarkeit durch Salze die Agglutininbacterien in salzfreier Lösung vollkommen isolirt sich bewegen, von einer Bildung grösserer Aggregate, welche der Fällung vorausgeht, also keine Rede ist.

Dieser Befund beweist, dass die erhöhte Fällbarkeit auch auf ganz andere Ursachen zurückgeführt werden kann und bei der Bacterienagglutination sicherlich bezogen werden muss, und da ist es wohl das Naheliegendste, an eine Aenderung der elektrischen Ladungen der Theilchen zu denken. Denn es kann als sicher betrachtet werden, dass die Stabilität der Eiweisslösungen gegen Elektrolyte neben der Kleinheit ihrer Theilchen durch ihr elektrisch amphoteres Verhalten zu erklären ist und dass darin der Hauptgrund ihres unterschiedlichen Verhaltens gegenüber den anorganischen Colloiden zu sehen ist. Die Instabilität muss demnach stets zunehmen, wenn der amphotere Charakter sich mehr zu Gunsten einer ausgesprochenen Ladung ändert, indem dann die antagonistische Wirkung der Salzionen (Pauli) immermehr zurücktritt.

Diese Auffassung würde gestatten, die biologischen Fällungs- und Gerinnungsvorgänge auch in ihrer ersten Phase einheitlich zu betrachten, ja sie würde sogar hypothetische Vorstellungen über den Mechanismus, durch den diese einheitliche colloidale Zustandsänderung herbeigeführt wird, zulassen, welche vielleicht zu experimentellen Arbeiten auf diesen Gebieten die Anregung geben könnten. Nehmen wir nämlich an, dass der amphotere Charakter der Eiweisskörper und im gewissen Sinne auch

1) Asher-Spiro, Ergebnisse der allgemeinen Physiologie und Pathologie. Biochemie. Bd. 1.

2) Hofmeister's Beiträge. Bd. 7. Heft 4, 5 u. 6.

3) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 41.

der sauren Caseïne und Bacterienleibessubstanzen darauf beruht, dass sie neben sauren (COOH-) auch basische (NH_2-) Gruppen enthalten, und stellen wir uns weiter vor, dass die positiven und negativen Ladungen auf den Eiweisstheilchen räumlich vertheilt sind (Zwitterionen), so kann man sich die Umwandlung des amphoteren Charakters in einen elektrisch differenteren in verschiedener Weise vollzogen denken.

Erstlich könnte die eine Ladung (positiv oder negativ) durch ein Colloid von entgegengesetztem elektrischen Charakter neutralisirt werden. Dass in der That durch Zusammenwirken von Eiweisslösungen und anorganischen Colloiden in gewissen Mengenverhältnissen Gemische entstehen können, welche durch Salze gefällt werden, konnte ja in dieser Arbeit gezeigt werden. Um einen derartigen Vorgang dürfte es sich auch bei den Immunitätsreactionen handeln; denn es zeigte sich sowohl bei der Präcipitation wie auch bei der Bacterienagglutination, dass ähnliche Reactionen in Bezug auf die Rolle der Salze stets zwischen amphoteren und elektrisch [(+) oder (—)] geladenen Colloiden beobachtet werden können.

Weiterhin könnte sich aber auch der elektrische Charakter der Colloide im angegebenen Sinne ändern, wenn Complexe mit vorwiegend sauren oder basischen Gruppen aus dem Molekül abgespalten werden, und es ist vielleicht verlockend, sich in dieser Weise die Wirkung der Gerinnungsfermente vorzustellen. Solange allerdings nicht sicher festgestellt ist, dass bei diesen Fermentreactionen hydrolytische Spaltungen stattfinden, ist es zunächst vorsichtiger, ganz allgemein von einer molekularen Umlagerung zu sprechen, durch welche die sauren Gruppen in Bezug auf die elektrische Ladung der Theilchen einen dominirenden Einfluss über die basischen gewinnen (oder umgekehrt). Jedenfalls wird es verständlich, dass die so verschiedenartige Wirkung der Fermente und Antikörper vom chemischen Standpunkt die gleiche colloidale Zustandsänderung herbeiführt.

Ganz besonders scheint die hier entwickelte Anschauungsweise zum Verständnis einiger Thatsachen auf dem Gebiet der Blutgerinnung beitragen zu können, die bisher unvermittelt nebeneinander standen. Bekanntlich stellte Lilienfeld[1]) zuerst fest, dass neben dem Fibrinferment auch die sauren Bestandtheile der Zellkerne, vor allem die Nucleinsäure in Fibrinogenlösungen Gerinnung hervorrufen können. Der Streit, ob wirklich ein derartiger doppelter Mechanismus der Gerinnung vorliegt, ist gegenwärtig im Sinne einer dualistischen Auffassung entschieden. Eine Erklärung dafür dürfte aber noch nicht vorliegen. Ebenso räthselhaft ist bisher die gerinnungshemmende Wirkung der basischen Kernbestandtheile, der Histone. Vom Standpunkt der Colloidchemie bietet eine Erklärung keine Schwierigkeit. Die Wirkung des Fibrinferments und der negativen colloidalen Nucleinsäure auf die colloidalen Eigenschaften des Fibrinogens kann in der gleichen Richtung verlaufen, und es ist auch durchaus verständlich, dass das basische Histon der Nucleinsäure entgegenwirken muss. Ueberhaupt dürften manche antagonistische Wirkungen

1) l. c.

der sauren und basischen Kernbestandtheile auf ihre gegensätzliche Beeinflussung des amphoteren Eiweisses zurückgeführt werden.

Um die Einheitlichkeit aller Gerinnungsprocesse durch Fermente und Antikörper und die dabei auftretende Aehnlichkeit mit den anorganischen Colloiden (in Bezug auf das elektrische Verhalten!) zum Ausdruck zu bringen, könnte man vielleicht den in der ersten Reactionsphase aller dieser Reactionen sich abspielenden Process als „Anorganisirung" des Eiweisses bezeichnen.

Diese Aehnlichkeit der entstehenden Reactionsproducte mit den anorganischen Colloiden erstreckt sich nämlich auch noch auf eine weitere Eigenschaft. Wie frisch entstehende colloidale Niederschläge haben auch Fibrin- und Käsegerinnsel die Fähigkeit, Fermente zu absorbiren. Sehr interessant ist es nun, dass neuerdings Moreschi[1]) die Entdeckung machte, dass die in ihren physikalischen Eigenschaften den Fermenten so ausserordentlich ähnlichen hämolytischen Complemente von den bei der specifischen Präcipitinreaction entstehenden Producten gebunden werden. Für sensibilisirte Bakterien war die gleiche Eigenschaft schon vor längerer Zeit durch Bordet und Gengou[2]) nachgewiesen. Es muss ferneren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Analogien zwischen den Fällungsreactionen der Immunkörper und den Vorgängen der Blut- und Labgerinnung in dieser Richtung weiter auszudehnen.

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1905. No. 37.

2) Annal. de l'institut Pasteur. 1901.

VIII.

Aus der medicinischen Klinik und dem hygienischen Institute der Universität Graz.

Ueber Ausnutzung von Eiweissklystieren.

Von

Privatdocent Dr. **Th. Pfeiffer.**

Die Verwendung genuiner Eiweisskörper — nur von diesen soll im Folgenden die Rede sein — zu Nährklysmen stellt dem Dickdarme Aufgaben, welchen er gewöhnlich nicht dient. Sollte deshalb diese Methode der Ernährungstherapie eine biologische Grundlage erhalten, so musste besonders geprüft werden, ob das Colon im Stande ist, dieser Arbeit zu genügen.

Die zur Feststellung der Function anderer unpaariger Organe dienende Beobachtung von Ausfallserscheinungen führt hier ebensowenig zu bindenden Schlüssen, wie die Prüfung der Arbeit des isolirten Dickdarmes. Gewöhnlich gelangen nämlich wohl nur hydrolysirte Eiweisskörper in das Colon, durch Ausschaltung des Dickdarmes bewirkte verminderte Stickstoffausnutzung (Harley)[1]) beweist deshalb nur schlechtere Resorption der Eiweissspaltungsproducte in Folge verkleinerter Resorptionsfläche, belehrt aber nicht über das Verhalten nativer Eiweissstoffe. Die Untersuchung am ausgeschalteten Dickdarm selbst dagegen schliesst die etwaige Wirkung aus den oberen Darmabschnitten eingewanderter Verdauungsfermente aus, kann deshalb nur in beschränktem, noch näher zu erörterndem Sinne zur Lösung der vorliegenden Frage beitragen.

Auch Ausnutzungsversuche, welche — analog der Ausnutzungsprobe oraler Nahrung — die Stickstoffeinfuhr im Klysma mit der Stickstoffausfuhr in den Stühlen in Vergleich setzen, halten einer strengen Kritik nicht Stand, denn auch wenn die natürliche Ernährung ausgesetzt und der Darm vom Anus aus gespült wird, ist es sehr unsicher, den verschwundenen Stickstoff als resorbirt anzusprechen. Das Zurückbleiben uncontrolirbarer Mengen eingebrachter Substanz im Darme, die nach

---

1) Harley cit. Hammarsten, Lehrbuch S. 360.

Resorption des Wassers als zähe Gallerte oder etwa als Caseïngerinnsel[1]) an der Schleimhaut haftet, lässt sich gewiss nicht ausschliessen. Die einschlägigen Versuche von K. Brandenburg[2]) (Nutrose), Zehmisch[3]) (Eier, Milch), Hoppe[4]) (Sanatogen) verfallen dieser Kritik ebenso, wie die auf Grund solcher Vergleichszahlen über die Grösse der Eiweissresorption angestellten Betrachtungen von Ehrström[5]) (Milch, Proton) oder Aldor (Milch).

Einer genaueren Bewerthung müssen dagegen die Untersuchungen über den Stickstoffumsatz bei rectaler Eiweisseinfuhr gewürdigt werden, obgleich deren Technik nur zum geringen Theile den Anforderungen entspricht, welche für exacte Stoffwechselversuche Geltung haben. So wurde in vielen derselben nur der Stickstoff (bez. Harnstoff) im Harne bestimmt, die Anlegung dieses bequemen Maassstabes als Maass des N-Umsatzes ist jedoch nur unter gewissen Cautelen gestattet. Die Deutung der Stickstoff-Ausscheidung im Harne wird erschwert, wenn nur an einem Tage Stickstoff im Klysma zugelegt wird [Voit-Bauer[6]), Eichhorst[7]), Aldor[8])] oder überdies Klystiere verschiedener Zusammensetzung ohne Pausentage nacheinander verabfolgt werden (Voit-Bauer, Eichhorst), sie wird, worauf Plantenga aufmerksam machte, unsicher, sobald durch die Wasserzufuhr im Klysma eine Harnfluth erzeugt wird, wie in einigen Versuchen von Voit-Bauer und Eichhorst[9]). Auch wird es, namentlich wieder bei 1 tägigen Versuchen, schwer den Autoren in der Deutung des Ausschlages des N-Werthes zu folgen, wenn die Harnstickstoffzahlen schon in der Vorperiode stark schwanken [Eichhorst[10]), Huber[11])]. Schliesslich muss betont werden, dass in Arbeiten, deren Schlüsse auf dem Gesammtstoffwechsel aufgebaut sind, auf die Ermittelung des Nahrungs-Stickstoffes nur bedingt, keinesfalls aber auf die Stuhlabgrenzung verzichtet werden darf. So konnten Stoffwechselversuche von C. A. Ewald[12]), Huber und K. Brandenburg wegen des Gleichbleibens der Nahrung zwar deren Analyse ausser Acht lassen, berechtigen jedoch wegen des Mangels der Kothabgrenzung nicht zur Bilanzaufstellung, sondern füglich nur zur Verwerthung des Harnstickstoffes.

Als einwandsfreie Bilanzversuche können aus den genannten Gründen nur jene von Plantenga[13]), Mochizuki[14]) und Ehrström gelten.

1) Aldor, Centralblatt f. innere Med. 1898. S. 161.
2) K. Brandenburg, Deutsches Arch. f. klin. Med. LVIII. S. 79. (Versuch 2.) 1897.
3) Zehmisch, Diss. Halle 1903.
4) Hoppe, Münchn. med. Wochenschr. 1904. S. 2294. Versuch 1 u. 2.
5) Ehrström, Zeitschr. f. klin. Med. IL. S. 377. 1903. Fall II—IV. (388.)
6) Voit-Bauer, Zeitschr. f. Biol. V. S. 536. 1869.
7) Eichhorst, Pflüg. Arch. IV. S. 570—662. 1871.
8) Aldor, a. a. O. S. 171 (4. Periode).
9) Milchversuch 1 u. 2. Eierversuch 1.
10) Milch, Eier (Versuch 4). Myosin.
11) Huber, Deutsches Archiv f. klin. Med. XLVII. S. 495. 1891.
12) C. A. Ewald, Zeitschr. f. klin. Med. XII. S. 407. 1887.
13) Plantenga, Dissert. Freiburg. 1898.
14) Mochizuki, Arch. f. Verdauungskrankheiten. VII. S. 221. 1901.

Unter diesen lässt jener von Plantenga (Tafel IV) aus der Bilanz weder Resorption von Hühnerei noch von Somatose erkennen, während Ehrström's Versuch mit rein rectaler Proton-(Caseïn)Ernährung, der übrigens wegen der dauernden Unterernährung und der riesigen Schwankungen des Stickstoffes der täglich gesondert verrechneten Faeces kaum für Bilanzrechnung geeignet ist, in der zweiten Periode mit grösserer N-Zufuhr sogar stärkeren Stickstoffverlust anzeigt. Dagegen beweisen Mochizuki's Versuche einen deutlichen Einfluss der rectalen Ernährung mit Thymusbrei auf den N-Ansatz; absolut ist jedoch der Gewinn auch hierbei sehr gering (1,28 g N täglich).

Die meisten der vorliegenden Stoffwechselversuche beziehen sich von vornherein nur auf die N-Ausscheidung im Harne oder gestatten, wie erwähnt, nur deren Verwerthung zu den Schlussfolgerungen. Werden die aus einem der obengenannten Gründe unverlässlichen ausgeschaltet, so verbleiben als beweiskräftige Experimente die in umstehender Tabelle enthaltenen. Die Resorption rectal einverleibter Eiweisskörper des Blutes und des Hühnereies, sowie des Caseïn und Thymusnuclein geht principiell aus ihr hervor; für die beiden letzteren phosphorhaltigen Eiweisskörper ist zudem der Beweis durch den gleichzeitigen Zuwachs an Harn-P_2O_5 gestützt (Mochizuki, Ehrström). Alle lassen jedoch erkennen, dass der Gewinn an Eiweiss auch unter den günstigsten Bedingungen ein recht geringer, ja unbedeutender ist, besonders wenn man die beiden grössten Werthe (Ehrström, Moeller 2.) nicht als Maass der Resorption gelten lässt, weil sie die Stickstoffmenge der Klystiere übersteigen.

Die beträchtlichen Verschiedenheiten der ermittelten Resorptionsgrössen werden wohl aus der Ausdehnung des Darmabschnittes, in welche die Klysmen vordringen, ihrer Verweildauer, aus der Beschaffenheit der Schleimhaut und aus den vorhandenen Fermentmengen — alles Factoren von wechselnder und unbekannter Grösse — genügend erklärt. Bei alledem darf übrigens nicht vergessen werden, dass nicht nur Eiweissverdauung, sondern auch Eiweissfäulniss den N-Gehalt des Harnes hinauftreiben würde. Lassen somit die Ergebnisse der Untersuchung des Stickstoffumsatzes den praktischen Werth rectaler Zufuhr genuiner Eiweisskörper nur gering erscheinen, so thun sie doch grundsätzlich deren partielle Ausnutzung dar und führen zu der Frage, wie sich diese vollzieht.

Diese Frage lässt sich in zwei Theilfragen auflösen; einerseits nämlich ist die Möglichkeit der enteralen Resorption nativer Eiweisskörper zu discutiren, anderseits gilt es zu ermitteln, ob in den Darmabschnitten, welche Klystiere erreichen, Verdauungsfermente wirksam sind.

Es kann wohl als gesicherte Thatsache betrachtet werden, dass unter physiologischen Bedingungen die Hauptmenge der Eiweisskörper im Darme tiefgehend gespalten wird; andererseits machen jedoch einige, noch zu besprechende Befunde die Resorption colloidalen Eiweisses bei geringer Fermentwirkung wahrscheinlich und lassen so die Möglichkeit offen, dass unter bestimmten abnormen, durch wirklichen oder relativen

Tabelle I.

Uebersicht der Versuche über N-Ausscheidung nach Eiweissklystieren.

Untersucher	Eiweissstoff	N-Gehalt	Harn-N-Zunahme	Verweildauer des Klysma	Versuchsobject	Ernährungsart	Bemerkung
Moeller, H.	Schweineblut 1. 150 g	ca. 5,4	3,292	?	Mensch	} gleichmässige Ernährung	2. N-Ausscheidung grösser als Einfuhr.
	2. 100 g	ca. 3,6	4,69		Hund		
Ewald, C. A.	Eier 2—4 Stück	0,9—3,8	ca. 1—3	mehrere Tage	Mensch	do.	—
Aldor, L.	Milch 1000 ccm	ca. 5,0	4,0	?	do.	do.	Nur 1 Klystiertag.
Plantenga	Eier	3,05	0,059	33 Stunden	do.	do.	—
	+ ClNa	—	0,278	25 „			
		1,817	0,035	18 „			
	+ ClNa	1,928	1,251	33 „			
	Milch + ClNa	4,720	0,350	23 „			
Mochiznki	Thymus	2,43	1,65	15 „	do.	do.	—
		3,42	1,47	11 „		analysirt	
Ehrström I.	Proton und Milch	2,7	5,38	4—24 „	do.	rein rectal ernährt	N-Ausscheidung grösser als Einfuhr.
Hoppe	Sanatogen	3,23	2,66	?	do.	Milchnahrung	—
		3,23	0,58	?			

Fermentmangel gekennzeichneten Bedingungen diese Form der Aufnahme von Eiweiss einen grösseren Werth erreicht.

Dass colloidale Substanzen die Darmwand passiren können, hat Friedenthal[1]) durch das Uebertreten in den Darm von Kaninchen und jungen Hunden eingebrachter colloidaler Kieselsäure in den Harn dargethan; über die Grösse dieser Resorption belehren die Versuche nicht, weil auch bei parenteraler Injection die renale Ausscheidung der Kieselsäure durchaus nicht quantitativ verläuft. Brücke konnte bei todtenstarren gesäugten Thieren ausgefälltes Caseïn in den Chyluswegen nachweisen, was aber Friedenthal auch nach Darreichung grösserer Caseïnmengen nie gelang. Auch Beobachtungen über das Verhalten nativer Eiweisskörper in aus dem Zusammenhange gelösten Darmschlingen oder in durch Fistelbildung ausgeschalteten Darmtheilen können hier unter der Voraussetzung angezogen werden, dass die Darmwand kein proteolytisches Ferment liefert. In Dünndarmschlingen ermittelten Voit-Bauer[2]) beträchtliche Resorption von Eiweiss (22—32 pCt.), Serum (28 pCt.) und Fleischsaft (95 pCt.), Reach[3]) von Gelatine (63 bezw. 66 pCt.); Friedländer[4]) fand aus abgebundenen Dünndarmschlingen des Hundes nach 4 Stunden von Serumeiweiss und unverdünntem geschlagenen Eierklar durchschnittlich 22 pCt., von Casein und mit ClNa-Lösung verdünntem Eiereiweiss nichts resorbirt, bemerkt jedoch, dass in diesen Versuchen manches Räthselhafte stecke, was er nicht erklären könne. Auch nach L. B. Mendel und E. W. Rockwood[5]) wird Casein (und Edestin [aus Hanfsamen]) vom Dünndarm bei Fernhalten aller Verdauungsvorgänge in nur ganz geringen Mengen resorbirt und lässt sich Edestin in der Lymphe des D. thoracicus nicht nachweisen.

In einem durch Anus praeternaturalis ausgeschalteten, nur 20 ccm fassenden, 30 cm langen, menschlichen Rectum beobachteten Czerny und Latschenberger[6]) Resorption von 61—71 pCt. in Wasser gelösten Hühnereiweiss, Kobert[7]) in einem Falle von Coecalfistel unbedeutende Aufnahme von Haemoglobin aus Rinderblut (etwa $^1/_4$ von eingebrachten 5 ccm), wobei wohl das Zurückbleiben von Resten im Darm nicht auszuschliessen war; im Gegensatz zu Friedländer verschwand unverdünntes, geschlagenes Eiereiweiss nicht. McFadyen, Nencki u. Sieber[8]) sahen, dass durch eine Coecalfistel in den Dickdarm eingegossene 5 Eier (in physiologischer Kochsalzlösung) nicht wieder entleert wurden; da aber die Verfasser an anderer Stelle ihrer Arbeit von dem widrigen Fäulnissgeruch von Eiweissklystiren und deren Gehalt an Fäulnissbacillen sprechen, darf das Verschwinden des Eiweisses kaum ohne weiteres als Resorption

1) Friedenthal, Arch. f. Anat. und Physiol. II. 1902. S. 152.
2) Voit-Bauer a. a. O.
3) Reach, Pflüger's Arch. LXXXVI. S. 249. 1900.
4) Friedländer, Zeitschr. f. Biologie. XXXIII. S. 264. 1896.
5) L. B. Mendel u. E. W. Rockwood, Americ. Journ. of physiol. XII. S. 336. 1905.
6) Czerny-Latschenberger, Virch. Arch. LIX. S. 161. 1874.
7) Kobert, Deutsche med. Wochenschrift. 1894. S. 884.
8) Mc Fadyen-Nencki-Sieber, Arch. f. exp. Pathol. XXVIII. S. 344. 1891.

gedeutet werden. Interessant sind nach dieser Richtung die Versuche Markwald's[1]), welcher gleichfalls an einem Patienten mit Coecalfistel fand, dass Fibrin und coagulirtes Hühnereiweiss nach 20—48stündigem bezw. 20tägigem Aufenthalt im Dickdarme zwar Volumsabnahme zeigten, dass aber der Harnstickstoff nicht nach 24- sondern erst nach mehr als 48stündigem Verweilen anstieg und der deshalb nicht Verdauung, sondern Fäulniss annimmt. Für das kleinere Gelatinemolekül fand Reach 10,5 bis 18,8 pCt. Resorption aus dem abgebundenen Dickdarm des Hundes. Heile's[2]) negativen Versuchen kann der Vorwurf zu kurzer Beobachtungsdauer (1 Stunde) gemacht werden. Die Untersuchungen am isolirten Dickdarm sind somit der Annahme einer Resorption unveränderten Eiweisses wenig günstig, während die Aufsaugung solchen aus dem Dünndarm nicht ausgeschlossen, jedoch von nicht genügend bekannten Verhältnissen abhängig erscheint, unter denen auch des hartnäckigen Haftens von Trypsinresten an der Darmschleimhaut [Embden-Knoop[3])], und soweit Casein Untersuchungsobject ist, des Erepsins gedacht werden muss.

Als Beweis für die Passage genuinen Eiweisses durch die Darmwand gilt weiter die Ausscheidung von verfüttertem Eiweiss in den Harn unter Schädigung der Nieren. Stokvis hat bereits das Ergebniss seiner diesbezüglichen grundlegenden Forschungen dahin formulirt, dass lediglich die Ueberschwemmung des Verdauungstraktes mit Eiweiss in einer Form, die einen geringen Secretionsreiz ausübt, infolge des dadurch bedingten relativen Fermentmangels eine kleine Quantität unverändert in das Blut übertreten lässt, eine Auffassung, welche auch durch das sorgfältige Studium dieses Phänomens durch Prior[4]), sowie Ott[5]) bestätigt und von Inouye[6]) auf den Fall verminderter Leistungsfähigkeit des Darmes ausgedehnt worden ist. Von dieser Anschauung ausgehend, könnte vorausgesetzt werden, dass die Wahl eines Weges für die Eiweisszufuhr, der von vornherein stärkere Fermentwirkung ausschliesst — wie es eben der rectale ist — leichter zu alimentärer Albuminurie führt. Die Erfahrungen bestätigen jedoch diese Erwartung nicht; unter allen Untersuchern, welche darauf achteten, (Markwald, Leube[7]) [Hühnereiweiss], Moeller [Blut], Ehrström [Casein]) fand nur Eichhorst renale Eiweissausscheidung nach Klysmen von Hühnereiweiss beim Hunde. Ich selbst konnte trotz tage- und wochenlang fortgesetzter Nährklystiere aus Rinderserum bezw. Milch und Eiern bestehend, bei Kranken keine Albuminurie finden.

Für Resorption von colloidalem Eiweiss erbringt also auch diese Betrachtungsweise keinen Beleg. Doch kann andererseits das Ausbleiben von Albuminurie nicht gegen den Uebertritt unveränderten Eiweisses in das Blut geltend gemacht werden, da selbst intravenös injicirte Eiweiss-

1) Markwald, Virch. Arch. LXIV. S. 505. 1875.
2) Heile, Mittheilungen a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. XIV. S. 474. 1905.
3) Embden-Knoop, Hofmeister's Beitr. III. S. 120. 1903.
4) Prior, Zeitschr. f. klin. Med. XVIII. S. 72. 1891.
5) A. Ott, Deutsch. Arch. f. klin. Med. LIII. S. 604. 1894. Vgl. auch Ascoli, Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 399.
6) Inouye, Deutsches Arch. f. klin. Med. LXXV. S. 378. 1903.
7) Leube, Deutsche Klinik. I. S. 65.

körper nicht durch die Nieren gehen, wenn nur die Injection genügend langsam geschieht und nicht zu reichlich ist.[1])

Ein Verfahren, selbst äusserst geringe Mengen im Serum vorhandener fremder Eiweisskörper zu erkennen, und von dessen autochthonen zu differenziren, besitzen wir in ihrer Fällbarkeit durch homologe Präcipitine. Die Eiweisskörper verlieren jedoch die Präcipitirbarkeit sehr rasch durch die Einwirkung der Verdauung. So geben Rinder- und Pferdeserum mit dem specifischen Antiserum keine Fällung mehr, wenn nur $^1/_3$ ihres Eiweisses durch Pepsinverdauung incoagulabel geworden ist [Michaelis[2])], während allerdings die „präcipitable Substanz" gegen die tryptische Wirkung weit resistenter zu sein scheint und etwa parallel dem coagulablen Eiweiss schwindet.[3])

Von diesen beiden Erfahrungen ausgehend, kann somit untersucht werden, ob genuine Eiweisskörper unverändert aus dem Darm in das Blut übertreten, denn, falls dies auch nur in geringer Menge geschieht, werden sie kaum dem Nachweise durch das specifische Antiserum entgehen, zumal sie — wie Eiweissinjectionen lehren — nur langsam aus der Blutbahn verschwinden.

Schon 0,1 ccm Rinderserum einem 420 g wiegenden Kätzchen injicirt lässt sich nach 30—126 Stunden durch Präcipitinreaction nachweisen (Ganghofner-Langer[4]), 1,5—2 ccm Serum prog kg Kaninchen bleibt 8—10 Tage nachweisbar, während Eierklar und Kuhmilch innerhalb 24 Stunden rasch abfallend verschwinden (Hamburger-v. Reuss[5]). Hamburger und Moro[6]) erhielten bei Kindern nach therapeutischen Pferdeserumeinspritzungen noch nach 15—20 Tagen Ausflockung mit Antipferdeserum und analoge Befunde hatten auch v. Pirquet-Schick[7]), Francioni und Marfan[8]). Erfahrungen über das bezügliche Verhalten anderer Eiweisskörper liegen für den Menschen begreiflicherweise nicht vor; das zur subcutanen Ernährung brauchbare Kalodal kann zu solchen nicht führen, da es, nach eigenen Erfahrungen, keine Präcipitinbildung auslöst.

Ascoli und seine Mitarbeiter [Viganò, Bonfanti][9]) haben denn auch aus diesem Gesichtspunkte das Auftreten verfütterter Eiweisskörper im Blutserum des Menschen und Thieres vielfach untersucht und gefunden, dass rohes Eiereiweiss, sowie Muskeleiweiss aus gebratenem Hühner- und Rindfleisch auch in mässiger Menge genossen (Mensch: 4 rohe Eier; Hund: $^1/_{22}$—$^1/_{50}$ seines Körpergewichtes Eierklar) unverändert oder wenig-

1) Neumeister u. A., Zusammenfassung bei J. Munk, Resorption in Ergebnisse der Physiologie (Asher-Spiro). I. S. 1. 1902, ferner L. B. Mendel u. E. W. Rockwood a. a. O., Micheli ref. Biochem. Centralbl. IV. S. 256.

2) Michaelis, Zeitschr. f. klin. Med. LVI. 417. 1905.

3) Michaelis-Oppenheimer, Arch. f. Anat. u. Physiol. II. 1902. Supplement. S. 336. Michaelis, Sammelreferat in Biochem. Centralbl. III. S. 693.

4) Ganghofner-Langer, Münchn. med. Wochenschr. 1904. S. 1497.

5) Fr. Hamburger-v. Reuss, Wien. klin. Wochenschr. 1904. S. 859.

6) Fr. Hamburger-E. Moro, Wien. klin. Wochenschr. 1903. No. 15.

7) C. v. Pirquet-B. Schick, Die Serumkrankheit. Wien. 1905.

8) Citirt ebenda. S. 109, 114, 125.

9) Ascoli, Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 398 und 1412. 1903. S. 201 und 1761. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 39. S. 283. S. 1903.

stens in einer noch durch die Antikörper des genuinen Eiweiss präcipitablen Form resorbirt und in Lymphe und Blutserum nachweisbar werden.

Diesen positiven Befunden Ascoli's stehen jedoch eine ganze Reihe rein negativer gegenüber. E. Moro erhielt im Serum künstlich ernährter Säuglinge keine Ausflockung durch Lactoserum, Fr. Hamburger und B. Sperk[1]) untersuchten ergebnisslos das Blut vom erwachsenen Menschen, vom Kalb und Hund nach Verabreichung von rohem und gekochtem Rindfleisch, Eiereiweiss[2]) und Pferdeserum, ebenso Ganghofner u. Langer jenes von Kindern jenseits der 3. Lebenswoche und von Hund, Katze, Kaninchen und Ziege, die älter als eine Woche waren, nach Aufnahme von Eierklar bezw. Rinderserum. Micheli fand nur ausnahmsweise Resorption „biologisch“ fällbarer Stoffe aus Hühnereiweiss, niemals dagegen aus Rindfleisch und heterogenem Serum und Obermayer-Pick[3]) konnten auch im Pfortaderblute des auf der Höhe der Verdauung von Rindfleisch getödteten Hundes keine Präcipitirung durch Immunserum erhalten.

Wirklich scheinen physiologisch nur unter besonderen Bedingungen präcipitable Eiweisskörper der Nahrung im Blutserum vorzukommen. So nach Ganghofner-Langer bei neugeborenen und einige (etwa 7) Tage alten Thieren und Kindern (bis 3 Wochen), Befunde, welche Uffenheimer[4]) für Kaninchen bestätigen konnte, während er bei neugeborenen Meerschweinchen keine Resorption von haemolytischem Serum oder Kuhmilch-Casein fand. Weiter bei Ueberschwemmung der Verdauungsorgane mit Nährmaterial, wenn z. B. Kaninchen $^1/_{10}$ ihres Gewichtes an Eiweiss bekamen oder bei directer Einführung des Nährmaterials in den Dünndarm (Ganghofner-Langer) und vielleicht auch bei Fütterung durch die Magensonde. Wenigstens vermochten Celler und Hamburger[5]) Rindereiweiss im Blute eines Kaninchens nachzuweisen, nachdem sie ihm 20 ccm Rinderblut in den Magen eingegossen hatten, während freilich Ganghofner-Langer bei der gleichen Methodik in ihren Versuchsreihen nur unter den genannten Ausnahmebedingungen positive Resultate zu verzeichnen hatten und ich selbst bei einigen einschlägigen Experimenten keine Resorption erzielte, obwohl einmal grosse Mengen Rinderserum fortgesetzt eingegossen wurden.

Kaninchen (Versuch 17) 1700g, erhält 50 ccm Rinderserum = $^1/_{34}$ des Körpergewichtes durch die Magensonde. Nach 8 Stunden Blutentnahme aus der Ohrvene. Keine Fällung mit specifischem Antiserum.

Kaninchen (Versuch 18) 1694 g. $1^1/_2$ Tage gehungert. 50 ccm Rinderserum = $^1/_{34}$ des Körpergewichtes durch die Magensonde. Nach 7 Stunden Blutprobe aus der Ohrvene. Keine Präcipitinreaction.

---

1) Hamburger-Sperk, Wien. klin. Wochenschr. 1904. No. 23.

2) Früher berichtete Hamburger (Wien. klin. Wochenschr. 1902. S. 1190) über gelungenen Nachweis von präcipitablem Eiweiss nach Verzehren von 120 ccm davon.

3) Obermayer-Pick, Wien. klin. Wochenschr. 1904. S. 266.

4) Uffenheimer, Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 1540.

5) Celler-Hamburger, Wien. klin. Wochenschr. 1905. S. 271.

Kaninchen (Versuch 19) erhält innerhalb 14 Tage 8mal 100 ccm Rinderserum und 2mal 2 Eieteiweiss mit Mich auf 100 cm aufgefüllt durch die Sonde.[1]) Blut aus der Carotis ergiebt weder mit Antirinder- noch mit Antieierweissserum Fällung.

Nur mit Vorsicht können hier die Erfahrungen über die Resorption von Antitoxinen aus dem Darme angereiht werden, denn es ist fraglich, ob die Resistenz der Antitoxine gegen die proteolytischen Enzyme sich allgemein mit jener der Eiweisskörper deckt, an welche sie gebunden sind. Nur kurz mag deshalb erwähnt werden, dass nach Ansicht der meisten Autoren Antitoxine (Antiricin, Diphtherie- und Tetanusantitoxin) nur in den ersten Lebenstagen aus dem Darme aufgenommen werden, bei Erwachsenen dagegen im Kothe wieder erscheinen (Römer[2]). Im Gegensatze zu diesen gleichsinnigen Angaben von Ehrlich[3]), Escherich[4]), Fr. Hamburger[5]), P. H. Römer, Salge[6]) und Uffenheimer fand nur Maragliano[7]) im Blute erwachsener Thiere und Menschen die Schutzkörper der Diphtherie und Tuberculose nach deren monatelanger Verfütterung.

Bemerkenswerth ist ferner, dass parenteral injicirtes Eiweiss seine Anwesenheit ausser durch seine specifische Fällbarkeit noch durch Auslösung von Präcipitinbildung verräth; dabei wirken äusserst geringe Mengen und wenigstens von Serum einmalige Injection, und nicht nur genuine Eiweisskörper, sondern ebenso deren erste Abbauproducte präcipitogen.

Z. B. erhielten Hamburger-Sperk ein Antiserum durch 6malige Injection von nur 0,02 ccm Eierklar und Hamburger-v. Reuss nach 1maliger Einspritzung von 0,5 ccm Rinderserum oder 2maliger von 2 ccm Milch bezw. 1 ccm Eiereiweiss pro kg Kaninchen. v. Pirquet-Schick berichten über Präcipitinbildung bei Kindern nach Injection von Scharlachheilserum (vom Pferde).

Wenn demnach überhaupt nicht oder wenig verändertes Eiweiss aus dem Darme resorbirt wird, so kann vorausgesetzt werden, dass auch homologe Präcipitine entstehen und vielleicht positive Resultate selbst dann erzielt werden, wenn die Methode des directen Nachweises versagt. Doch decken sich die Befunde über Präcipitinbildung nach Eiweissfütterung vollständig mit jenen der Ausflockung durch die zugehörigen Antisera. Ascoli (mit Viganó) hatte auch nach vorliegender Richtung positive Ergebnisse bei Fütterung von Hunden mit Eiereiweiss oder Hühnerfleisch, während er in einem $1^1/_2$ Monate währenden Selbstversuch (täglich 4 rohe Eier) kein Präcipitin erzielte. Nach E. Moro aber wirkt das Serum mit Kuhmilch genährter Säuglinge nicht fällend auf Kuhmilchcaseïn, und nach Hamburger gilt dasselbe für Kaninchen, nach Uffenheimer für neugeborene Meerschweinchen. Auch die Angabe Metalnikoff's[8]), dass weisse Ratten nach Fütterung mit Pferdeblut Hämolysin

1) Herr Dr. H. Eppinger hatte die Güte, mir das so vorbereitete Thier zur Untersuchung zu überlassen.

2) Paul H. Römer, v. Behring's Beiträge zur experim. Therapie. Heft 9. S. 34. 1905.

3) Ehrlich, Zeitschr. f. Hygiene. XII.

4) Escherich, Wien. klin. Wochenschr. 1897. No. 36.

5) Fr. Hamburger, Beitr. z. Klinik der Tuberculose. IV. S. 29. 1905.

6) Salge, Jahrb. f. Kinderheilk. X. u. XI.

7) Maragliano, Zeitschr. f. Tuberculose. VII. S. 162. 1905.

8) Metalnikoff, Centralbl. f. Bakteriol. XXIX. S. 531.

bilden, konnte von Celler und Hamburger dahin berichtigt werden, dass schon gewöhnliches Rattenserum Pferdeblutkörperchen auflöst und das Auftreten von Präcipitin gegen das Eiweiss des Botriocephalus latus im Serum des Wirthes[1]) darf wohl auf abnorme Durchlässigkeit der Darmschleimhaut bezogen werden.

Dagegen kann wiederum auch nach Maassgabe der Präcipitinbildung die Darmwand Eiweiss durchlassen bei überreicher Zufuhr[2]) oder bei Verwendung der Magensonde (Hamburger-Sperk).

Der gemeinsame Erklärungsgrund aller dieser Ergebnisse, die Passage von präcipitablem oder präcipitogenem Eiweiss betreffend, ist die theilweise Ausschaltung der Verdauungssäfte und die relative Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für Colloide. Der Erfolg der Umgehung des Magens und der Arbeitsüberlastung wird dadurch ohne weiteres verständlich; auch den positiven Befunden beim Neugeborenen wird diese Auffassung eher gerecht als der Hinweis Gessner's[3]) auf die post partum fortbestehende Circulation, eine Hypothese, deren Kern — der supponirten Eiweissassimilation durch die Leber — der Beweis mangelt, und für die Wirkung der Sondenversuche könnte der Ausfall des psychischen Secretionsreizes verantwortlich gemacht werden.

Mit Rücksicht auf diese Beobachtungen war es nicht unwahrscheinlich anzunehmen, dass im Klysma eingeführte native Eiweisskörper unverdaut die Wand des Dickdarmes durchdringen und im Blute erscheinen, da es sich um einen Darmtheil handelt, der fernab von den Ursprungsstätten des Pepsins und Trypsins liegt.

Da das Gewicht eines Klystieres, wenn es gut behalten werden soll, nur einen geringen Bruchtheil des Körpergewichtes des Menschen ausmachen kann, war es kaum wahrscheinlich, durch einmalige Anwendung eines solchen eine nachweisbare Quantität Eiweiss zur Resorption bringen zu können. Deshalb wurden die betreffenden Nährsubstanzen (Eiereiweiss bezw. Rinderserum) längere Zeit hindurch verabfolgt und dadurch recht erhebliche Mengen von ihnen untergebracht, von welchen schliesslich für die „biologische Reaction" ausreichende Antheile aufgenommen und im Blute angehäuft werden konnten, da ja — wie erwähnt — präcipitales Eiweiss und, noch mehr, etwa gebildetes Präcipitin längere Zeit im Blute verbleibt.

Klystiere bei Menschen.

a) Eiereiweiss.

Versuch 1. Patientin mit Dilatatio ventriculi erhält vom 28.1. bis 7.2.05 täglich ein Klysma von 3 Eierklar und 10 g Dextrin in 150 ccm Wasser. Am 8.2. je ein solches um 8 Uhr früh und 2 Uhr Nachm.; um 12 Uhr Mittags werden ihr mehrere trockene

1) Isaak und van de Velde, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 982.

2) Uhlenhuth Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 46 und 1901. S. 734, Michaelis-Oppenheimer, Ganghofner-Langer (ca. $^1/_{10}$ des Körpergewichtes an Eiereiweiss); negativ Celler-Hamburger, a. a. O.

3) Gessner, Münchn. med. Wochenschr. 1904. S. 1962; dazu Ganghofner, ebenda. S. 2094.

Schröpfkröpfe mit starker Aspiration an Brust und Wade gesetzt und um 5 Uhr (also 9 Stunden nach dem vorletzten, 3 Stunden nach dem letzten Klystier) aus den inzwischen entstandenen Blasen Serum abgenommen.

Das Serum giebt kein Präcipitat mit Antieiereiweissserum vom Kaninchen und fällt selbst nicht Eiereiweiss (100 bis 3200fach verdünnt) [Versuchsdauer 12 Tage].

Versuch 2. Vom 27. 1. bis 9. 2. täglich 1 Ei (Eiereiweiss + Dotter) mit 200 ccm Milch als Klysma.

Am 10. 2. um 8 Uhr früh 1 gleiches Klysma,
„ 12 „ 3 Schröpfköpfe an die Brust,
„ 2 „ 1 Klysma,
„ 7 „ Abnahme des Serum.

Im Serum kein Eiereiweiss und kein Präcipitin nachweisbar (Versuchsdauer 15 Tage).

Versuch 3. Patient mit Myodegeneratio cordis erhält durch 2 Tage je 1 Klystier aus 3 Eierklar mit 3 g Kochsalz und 150 ccm Wasser, durch 3 weitere Tage je 2 solcher; am 6. Tage wird 4 Stunden nach dem letzten bezw. $8\frac{1}{2}$ Stunden nach dem vorletzten Nährklystier durch Venaepunction Blut gewonnen.

Das Serum enthält weder Eiereiweiss noch Präcipitin (Versuchsdauer 6 Tage).

b) Rinderserum.

Versuch 4. Patientin mit Ulcus ventriculi. 9 Tage hindurch 3mal täglich je 180 ccm Rinderserum nebst 10 g Dextrin; keine orale Nahrung. 14 bezw. 3 Stunden nach den letzten Klysmen Venaepunction. Gesammtzufuhr 4860 ccm.

Keine Fällung mit Antirinderserum und mit Rinderserum (Versuchsdauer 10 Tage).

Versuch 5. Reconvalescentin nach Pericarditis. Als Ergänzungsnahrung 2mal täglich 180 ccm Rinderserum und 20 g Dextrin per rectum durch 7 Tage. Gesammtzufuhr 2520 ccm. 8 bezw. 2 Stunden nach den letzten Klystieren durch Venaesection circa 20 ccm Blut entnommen, dessen Serum frei von Rindereiweiss ist (Versuchsdauer 8 Tage).

Versuch 6. Catarrhus ventriculi chron. Vom 13.—19. 1. 1905 täglich 200 ccm, vom 20.—23. 1. 250 ccm Rinderserum rectal, am 24. 1. um 8 Uhr und um 2 Uhr je 250 ccm, darauf um 6 Uhr Aderlass. Gesammtzufuhr 2650 ccm. In 2 Parallelreihen giebt das Serum in 2—32facher Verdünnung mit Antirinderserum Niederschläge, welche in höheren Verdünnungen fehlen; kein Präcipitin gegen Rinderserum (Versuchsdauer 12 Tage).

Versuch 7. Junges Mädchen. 10 Tage hindurch 400 ccm Rinderserum und 20 g Dextrin in 2 Klystieren. Gesammtzufuhr 4000 ccm. 10 bezw. 4 Stunden nach den beiden letzten Aderlass.

Negative Reaction mit Antiserum (Versuchsdauer 10 Tage).

Versuch 8. Pneumonie-Reconvalescentin erhält während 8 Tagen je 2mal 200 ccm Rinderserum. Blutentnahme 10 resp. 4 Stunden nach den letzten Klystieren. Gesammtzufuhr 3200 ccm. Das Blutserum (in 8—128facher Verdünnung) wird durch Antirinderserum gefällt (2 Controllen), giebt jedoch mit einem anderen wirksamen Antirinderserum kein Präcipitat (Versuchsdauer 8 Tage).

Versuch 9. Ulcus ventriculi. a) Ausschliesslich rectal ernährt mit 3mal täglich 80 ccm Rinderserum und 10 g Dextrin, welche tagelang zurückgehalten werden. Am 10. Versuchstag Venaepunction.

Kein Rinderserumeiweiss und kein Präcipitin.

b) Dieselben Klysmen werden weitere 14 Tage lang fortgesetzt. Gesammtzufuhr 8760 ccm. Abermalige Venaepunction. Wieder fällt die Untersuchung negativ aus. (Versuchsdauer 24 Tage).

In den vorstehenden Versuchen gelang es also nicht, die Resorption von präcipitablem Eiereiweiss nachzuweisen und auch von den 6 Versuchen mit Rinderserum fielen 4 negativ und nur 1 sicher, ein zweiter zweifelhaft positiv aus, obwohl sehr bedeutende Mengen von Serum im Verlaufe der Klysmenperiode zugeführt wurden. Die Nachforschung nach Präcipitinen blieb stets ergebnisslos.

Um dem Einwande zu begegnen, dass sich das resorbirte, körperfremde Eiweiss nur dem Nachweise durch die starke Verdünnung entzieht, welche es erfährt, wurden noch einige Experimente an Kaninchen angeschlossen. Den Thieren wurde unverdünntes, leicht geschlagenes Eierklar oder Rinderserum in das Rectum injicirt, dann der Anus mit einer Lippenklemme und überdies durch eine oberhalb dieser angelegte Ligatur verschlossen. Die Lösung des Verschlusses und die Entnahme der Blutprobe aus Ohrvene oder Carotis geschah nach 7—9 Stunden.

Kaninchenversuche.

a) Eiereiweiss.

Versuch 10. Kaninchen ca. 2 kg schwer. 10 ccm Eierklar (etwa $^1/_{200}$ des Gewichtes). Versuchsdauer 8 Stunden. Kein Präcipitat.

Versuch 11. Kaninchen 2005 g. 20 ccm Eierklar = $^1/_{100}$ des Körpergewichtes. Versuchsdauer 8 Stunden.

Negatives Ergebniss.

Versuch 12. Kaninchen 2002 g. 40 ccm Eierklar = $^1/_{50}$ des Körpergewichtes. Versuchsdauer 8 Stunden. Kein Eiweiss im Serum.

b) Rinderserum.

Versuch 13. Kaninchen 1840 g. 20 ccm Rinderserum = $^1/_{92}$ des Gewichtes. Versuchsdauer 8 $^1/_2$ Stunden.

Keine Fällung durch Antirinderserum.

Versuch 14. Kaninchen ca. 1700 g schwer. 30 ccm Rinderserum = $^1/_{57}$ des Körpergewichtes. 9 Stunden. Natives und 2fach verdünntes Kaninchenserum wird durch Antirinderserum ausgeflockt.

Versuch 15. Kaninchen 2163 g. 40 ccm Rinderserum = $^1/_{54}$ des Körpergewichtes. Versuchsdauer 8 Stunden.

Das Serum enthält präcipitables Rindereiweiss. 5 Tage später neuerliche Blutentnahme. Prüfung auf Präcipitin negativ.

Versuch 16. Kaninchen 1790 g. 40 ccm Rinderserum = $^1/_{45}$ des Körpergewichtes. Versuchsdauer 7 Stunden. Keine Präcipitation durch Antiserum wahrnehmbar.

Die Ergebnisse dieser Thierexperimente decken sich also vollkommen mit den obigen am Krankenbette gesammelten Erfahrungen. Soweit sie gegen Resorption der genuinen Eiweisskörper des Eierklars und Blutserum sprechen, stimmen sie überein mit dem erfolglosen Versuch Escherich's[1]) Diphtherie-Antitoxin vom Rectum zur Resorption zu bringen

1) Escherich, Wien. klin. Wochenschr. 1897. No. 36.

und mit den jüngst mitgetheilten Beobachtungen von H. Strauss[1]) (und Leva) über Ausbleiben von Präcipitinbildung nach rectaler Application von Milch und Eiern. Das Gewicht der wenigen positiven Befunde wird noch durch den Umstand vermindert, dass vielleicht auch tryptisch abgebautes Eiweiss präcipitabel ist.

Jedenfalls gehen, wenn überhaupt, nur sehr geringe Mengen präcipitabler und präcipitogener Eiweisskörper durch die Schleimhaut des Dickdarms in das Blut über, Mengen, die für die Ernährung kaum in Betracht kommen. Der Unterschied, welcher sich dabei für den Menschen sowohl als für das Kaninchen zwischen dem Verhalten des Eiereiweisses und des Serum zeigte, mag entweder auf der grösseren Resistenz des letzteren gegen die Trypsinwirkung oder auf dessen langsamerem Verschwinden aus der Blutbahn beruhen.

Den Befunden über das Auftreten von biologisch nachweisbarem fremden Eiweiss bei buccaler Ernährung schliessen sich die vorliegenden Erhebungen insofern an, als sie gleichfalls darthun, dass bei Anwendung von Ernährungsmethoden, welche die Wirkung der Verdauungsfermente ganz oder theilweise aufheben, Resorption solcher ausnahmsweise statthat. Sie fügen zu den bisherigen die neue Erfahrung, dass vom fermentarmen Rectum bezw. Colon aus diese Wirkung erzielt werden kann und beweisen mit, dass Resorption genuiner Eiweissstoffe zwar möglich ist, aber unter gewöhnlichen Bedingungen nicht vorkommt; sie entsprechen also auch den Beobachtungen über alimentäre Albuminurie und den am isolirten Dickdarm gewonnenen Resultaten.

Bei dieser Erkenntniss angelangt, drängt sich die Frage auf, ob und in welchem Umfange mit Verdauung von rectal eingebrachten Eiweisssubstanzen gerechnet werden kann, und im Zusammenhang damit, in welche Darmabschnitte Nährklystiere voraussichtlich gelangen und ob in denselben Verdauungsfermente zu finden sind.

Den erstgenannten Punkt betreffend kommen die Beobachtungen über die rasche, rückläufige Bewegung grosser, unter Druck eingeführter Flüssigkeitsmengen bis in das Coecum, ja unter Sprengung der Ileocoecalklappe in Dünndarm und Magen (Enteroklyse) nicht in Betracht, denn das Volum eines Nährklysma beträgt doch nur wenige hundert Cubikcentimeter. Man wird vielmehr kaum fehlgehen, wenn man annimmt, dass diese nahezu ausschliesslich im Colon verarbeitet werden, da durch Randströmung[2]) (Antiperistaltik Grützner's) nur kleine, praktisch bedeutungslose Theilchen höher hinauf transportirt werden.

K. Brandenburg[3]) fand z. B. bei der Section eines mit Nutrose rectal ernährten Kranken, den Kaseinkoth bis in das Coecum hinauf, Leube[4]) die Reste seiner Fleisch-Pankreasklystiere bis in das Colon descendens bezw. transversum bei zwei Patienten. Gumprecht[5]) verweist darauf, dass die Spuren kurz vor dem Tode ge-

1) H. Strauss, Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 44a.
2) Hemmeter, Arch. f. Verdauungskrankh. VIII. S. 71. 1902.
3) Brandenburg, Deutsches Arch. f. klin. Med. LVIII. S. 71. 1897.
4) Leube, Deutsches Arch. f. klin. Med. X. S.-A. S. 13. 1872.
5) Gumprecht, Technik der speciellen Therapie. 3. Aufl. S. 133. Jena 1903.

gebener Milch- oder Oelklystiere stets scharf an der Ileocoecalklappe abschneiden. H. Rieder's Röntgenuntersuchungen mit Wismuthklysmen sprechen in demselben Sinne.

Es handelt sich also darum, ob im Dickdarm proteolytische Fermente vorkommen. Bodenständig sind solche dort sicher nicht, darauf gerichtete Untersuchungen des gesondert aufgefangenen Dickdarmsekretes waren ausnahmslos negativ. Dagegen könnten sie aus dem Dünndarme einwandern, werden sie doch durch keinen physiologischen Vorgang daran gehindert.

Maetzke[1]) fand dementsprechend im Fistelkoth eines am Coecum des Hundes angebrachten Anus praeternaturalis Trypsin bei Vorhandensein von Eiweiss in der Nahrung, während er es bei 2 Patienten mit tiefsitzender Ileumfistel bei Milchkost vermisste. Wiederholt ist auch bereits in den Faeces nach eiweissspaltenden Fermenten gesucht worden. Baginsky[2]) bekam bei Aussaat von Säuglingskoth auf Fleisch-Pepton-Gelatine Verflüssigung, welche er auf Reste von Pankreastrypsin bezog, ein Befund, der für den Erwachsenen von v. Streit[3]) bestätigt und in gleichem Sinne gedeutet wurde. Nach Leo[4]), wie auch Strasburger[5]) und Grober[6]) enthalten die menschlichen Faeces nur bei beschleunigter Darmperistaltik die fraglichen Enzyme, und zwar soll nach letzterem Autor zuerst Pepsin, dann erst Trypsin auftreten. Die genauesten Untersuchungen über diesen Gegenstand hat Hemmeter[7]) vorgenommen, der die proteolytische Leistung bakterienfreier Stuhlextracte an dem Gewichtsverlust trockenen Fibrins bezw. Eieralbumins mass; er fand in 18 Versuchen (von denen 10 normale) bis zu 68 pCt. Fibrin und 90 pCt. Eieralbumin (in 6—8 Stunden) tryptisch verdaut. Die Ergebnisse wechselten dabei nicht nur sehr stark, je nach Stadium der Verdauung, Ernährungsart und Gesundheitsbedingungen, sondern differirten auch in Controleproben ungemein. Alle diese Momente kommen gewiss auch für die schwankenden Resultate der übrigen Arbeiten in Betracht.

Direct auf den Fermentgehalt von Nährklysmen gerichtete Untersuchungen liegen bisher nicht vor. Solche sind aber, wie ich meine, deshalb von Werth, weil es sich bei der rectalen Ernährung um von der Norm abweichende Verhältnisse handelt, welche voraussichtlich die Fermentbildung bezw. -absonderung wesentlich beeinflussen. Nährklystiere werden ja nur dann angewendet, wenn die Nahrungszufuhr per os schwer darniederliegt oder ganz ausgefallen ist, die Auslösung der Pankreassecretion erfordert aber die Anwesenheit sauren Inhaltes im Duodenum, kann also bei reiner Rectalernährung nur erwartet werden, wenn bei solcher auch die Magendrüsen angeregt werden. Nach Metzger[8]) wirkt

1) Maetzke, G., Dissert. Breslau 1905. S. 36.
2) Baginsky, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. XII. S. 435. 1888.
3) v. Streit, Dissert. Bonn 1897. S. 12.
4) H. Leo, Diagnostik d. Krankheiten d. Verdauungsorgane. 1. Aufl. S. 241. 1890.
5) Grober, Deutsch. Arch. f. klin. Med. LXXXIII.
6) Strasburger, Ebenda. LXVII. S. 262. 1900.
7) J. C. Hemmeter, Pflüger's Arch. Bd. 81. S. 151. 1900.
8) Metzger, Münch. med. Wochenschr. 1900. S. 1553.

nun zwar Alkohol vom Rectum aus mächtig safttreibend auf den Magen [auch R. Spiro[1]), Radzikowsky[2]), Zitowitsch[3])], nicht aber Milch und Eier und ebensowenig Fleischbrühe und Fleischextractlösungen (Pawlow[4]). Auf Grund der experimentellen Erfahrungen ist somit wenigstens für ausschliessliche klysmatische Ernährung die Anwesenheit von Magen- und Pankreasfermenten im Dickdarm wenig wahrscheinlich; sicheren Aufschluss darüber kann nur die darauf gerichtete Untersuchung solcher Stühle geben.

Nach dem Vorschlage Leo's wurde von mir zum Nachweis der Fermente zunächst die Eigenschaft des Fibrins benutzt, sich mit diesen zu beladen, dann die Fibrinflocken der Verdauung bei saurer bezw. alkalischer Reaction überlassen und auf Bildung von Albumosen geprüft.

In dem mit Thymolwasser verdünnten Stuhl wurden demnach 5 g in einem Gazebeutelchen eingeschlossenen, gekochten Fibrins 24 Stunden belassen. Dann das gewaschene Fibrin zur Hälfte mit 0,3proc. HCl zur anderen mit 1proc. Sodalösung 12—24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Auf Bildung von Albumosen darauf die überstehende Flüssigkeit mit der Biuretreaction geprüft.

Die einschlägigen 11 Versuche betreffen theils ausschliessliche Ernährung mit Klysmen von Rinderserum (6), theils solche mit Serum (1)

Tabelle II.

Fibrinverdauung. Biuretprobe.

Versuchsnummer	Patient*	Verweildauer des Klysma Stunden	Reaction** des Stuhles	Ausfall der Biuretprobe			Millon			
				sauer 1	alkalisch 2	neutral 3	sauer	alkal.	neutral	
20	A	5—6	alkalisch	—	stark	—	—	0	—	
21	A	6	do.	schwächer als 3	sehr stark	schwach	0	—	0	
22	A	7—8	sauer	0	schwach	0	—	—	—	
23	B	1	neutral	sehr stark	do.	0	—	—	—	Serumklysmen
24	A	2	sauer	do.	0	0	—	—	—	
25	A	?	neutral	schwach	schwach	0	0	0	0	
26	B	2	alkalisch	stark	stark	stark	—	—	+	
27	G	20	do.	schwach	schwach	—	—	—	—	Serumklysmen + Nahrung
28	C	1	sauer	do.	do.	—	—	—	—	
29	C	14	—	—	Spur	—	—	0	—	Milch-Ei-Klysmen + Nahrung
30	C	4	—	schwach	—	schwach	0	—	+	

* Für die Tabellen und die übrigen Angaben der Arbeit gelten der Kürze halber die Bezeichnungen:
A Patientin mit Ulcus ventriculi.
B Patientin mit Carcinoma ventriculi.
C Normalfall.
D Patientin mit Ulcus ventriculi.
E Herzkranker.
F Patientin mit Ulcus ventriculi.
G Patientin mit Carcinoma ventriculi.

** Reaction gegen Lakmuspapier.

1) Rich. Spiro, Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 1871.
2) Radzikowsky, Pflüger's Archiv. Bd. 84.
3) Zitowitsch, ref. Biochem. Centralblatt. IV. 1590. 1905.
4) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. S. 141. 1898.

und Eiern (4) neben stomachaler Nahrung. In allen diesen war die Biuretprobe wenigstens spurweise, meist aber stärker und manchmal sogar sehr ausgesprochen positiv, doch möchte ich ihnen keinen ausschlaggebenden Werth beimessen, weil das Fibrin auch Urobilin adsorbirt, dieses in den Verdauungsflüssigkeiten wieder in Lösung geht und ebenfalls Biuretreaction giebt. Auch durch Vergleich der Pepsin- und Trypsinprobe mit einer mit Wasser angesetzten Fibrinflocke kann diesem Uebelstande wegen der nach der Reaction verschiedenen Löslichkeit des Urobilins nicht sicher ausgewichen werden. Die Millon'sche Reaction fiel denn auch in allen daraufhin untersuchten Verdauungsproben negativ aus.

Das von Maetzke empfohlene Verfahren, Filtrat des verdünnten Kothes mit verschiedenen Mengen Alkali auf gleich grosse Fibrinflocken einwirken zu lassen und deren Auflösung zu beobachten, wurde nur zwei Mal angewendet und liess keine Verdauung erkennen, während jener im Kothe aus der Coecalfistel seines Hundes das Fibrin bei reiner Fleischkost nach 20—40 Minuten, bei gemischter Kost nach etwa 1 Stunde verschwinden sah.

Versuch 43. Pat. A. Serumklysmen als Ergänzungsnahrung. Stuhl hellgelb, diarrhoisch, alkalisch. Filtrat nach 24 Stunden (alkalisch). Je 4 ccm mit 1, 2, 3, 4 ccm 1 proc. Sodalösung und je einer kleinen gekochten Fibrinflocke versetzt, an welchen nach 24 Stunden keine Veränderung wahrzunehmen ist.

Versuch 44. Pat. F. Serumklysmen als alleinige Nahrung. Stuhl hellgelb, dickbreiig, neutral; mit etwas Thymolwasser geschüttelt, filtrirt. Je 4 ccm Filtrat 12 Stunden später mit 2, 3, 4 ccm Sodalösung und Fibrin. Nach 24 bezw. 48 Stunden keine Verdauung.

Weiterhin schlug ich dann den Weg ein, die Wirkung des Stuhles bei saurer und alkalischer Reaction auf Mett'sche Eiweissröhrchen zu prüfen, wie dies auch Schmidt und Strasburger[1]) thaten. Einem Vorschlage Glaessner's[2]) folgend, wurden mit einer Ausnahme (28) die Verdauungsröhrchen nicht mit Eiweiss, sondern mit dem weit rascher verdaulichen, coagulirten Serum (vom Rind) oder mit der durch Trypsin ebenfalls sehr leicht angreifbaren Gelatine beschickt. Ob letztere Wirkung einem auf Leim speciell abgestimmten Bestandtheil des complexen Trypsins (Glutinase) entspricht, kommt hier nicht in Betracht, wo es sich nur um die Erkennung von Magen- und Pankreasfermenten in den Stühlen handelt. Zur Gewinnung der Fermente aus den Stühlen diente deren Absorption durch Colloide, als welches, abgesehen von zwei Versuchen mit frisch gefülltem Caseïn, Gelatine benutzt wurde[3]). Zwar ist diese Absorption durchaus keine quantitative, doch kann auf diesem Wege der grössere Theil der Fermente aus ihren Lösungen gewonnen werden.

Die Methode gestaltete sich somit folgendermassen: erstarrte 10 proc. Gelatine wird, in kleine Würfel geschnitten, in den mit Thymolwasser verdünnten Klysmastuhl

1) Ad. Schmidt-J. Strasburger, Die Fäces des Menschen. 2. Aufl. S. 214. Berlin 1905.

2) Glaessner, Hofm. Beitr. I. S. 5. 1901.

3) Dauwe, Hofm. Beitr. VI. S. 426. 1905.

eingetragen und dann entweder 24 Stunden stehen gelassen oder vordem 1—2 Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Die durch Glaswolle abfiltrirte Gelatine wird wit kaltem Wasser gewaschen und unter Zusatz von 0,3 proc. HCl oder 1 proc. Lösung von kohlensaurem Natron mit Serumröhrchen auf 24 Stunden in den Brutschrank gestellt beziehungsweise mit den Verdauungsflüssigkeiten bis zur Verflüssigung erwärmt und nach Abkühlung auf Zimmertemperatur mit Gelatineröhrchen beschickt.

Tabelle III.
Mett'sche Methode.
a) Colloidabsorption.

Versuchsnummer	Patient	Verweildauer des Klysma Stunden	Reaction des Stuhles	Serum-Mett		Gelatine-Mett		Absorptionsmittel	
				sauer	alkalisch	sauer	alkalisch		
22	A	7—8	sauer	0	0	—	—	Kasein	Serumklysmen
23	B	1	neutral	0	0	—	—	Gelatine	Serumklysmen
24	A	2	sauer	0	0	—	—	Gelatine	Serumklysmen
31	A	2	schwach sauer	0	0	—	—	Gelatine	Serumklysmen
32	A	2	sauer	1/4 ccm	0	—	—	Gelatine	Serumklysmen
33	D	?	schwach alkalisch	0	0	0	—	Gelatine	Serumklysmen
34	D	?	sauer	0	0	—	—	Gelatine	Serumklysmen
35	A	6	alkalisch	0	0	—	—	Gelatine	Serumklysmen + Nahrung
36	A	?	do.	0	0	0	0	Gelatine	Serumklysmen + Nahrung
30	C	4	—	—	0	—	—	Kasein	Eiweissklysmen + Nahrung
37	E	5	neutral	0	0	—	0	Gelatine	Eiweissklysmen + Nahrung
28	C	1	sauer	—	0[1]	—	—	Kasein	Eiweissklysmen + Nahrung; 1) Eierklaröhrchen
38	F	—	—	0	0	—	—	Gelatine	Kein Klysma

b) Gesammtstuhl.

Versuchsnummer	Patient	Verweildauer des Klysma Stunden	Reaction des Stuhles	Serum-Mett	Gelatine-Mett	Absorptionsmittel	
39	A	?	alkalisch	0	—	Gelatine	Serumklysmen + Nahrung
40	A	4	schwach sauer	0	0	Gelatine	Serumklysmen + Nahrung
41	G	1	alkalisch	—	0	Gelatine	Serumklysmen + Nahrung
35	A	6	do.	0	—	Gelatine	
22	A	7—8	sauer	0	—	Gelatine	Serumklysma
42	E	2 1/2	alkalisch	—	2 mm	Gelatine	Eiweissklysmen + Nahrung

Bei dieser Versuchsanordnung wurde nur in Versuch 23, Pat. A, bei Serumklysmen neben Milchnahrung, 1/4 cm des Serumsäulchens in saurer Flüssigkeit verdaut, alle übrigen 12 Proben fielen wiederum negativ aus, gleichgiltig ob per os Nahrung genommen wurde oder nicht.

In einigen weiteren Versuchen wurden die Serum- bezw. Leimröhrchen direct mit dem (wenn nöthig mit Thymolwasser verdünnten) Stuhle, ohne dessen Reaction zu ändern, 1 bis mehrere Stunden geschüttelt und 24 Stunden stehen gelassen, da ja nicht nur die Gegenwart, sondern auch die Wirksamkeit der Fermente unter den gegebenen

natürlichen Bedingungen in Frage kommt. Ein Mal (Versuch 42, Pat. E) wurden dabei 2 mm Gelatine verdaut; angewendet wurden in diesem Falle Eiereiweissklysmen neben gewöhnlicher Ernährung bei einem Herzkranken. Fünf weitere Stühle zeigten keine proteolytische Wirkung.

Schliesslich suchte ich die Fermentwirkung durch Bestimmung des unter dem Einflusse des Stuhles in Lösung gehenden Fibrinstickstoffes nachzuweisen.

Mit wenig Thymolwasser versetzter Stuhl wurde mit gekochtem Fibrin 1–2 Stunden geschüttelt und 24 Stunden stehen gelassen. Das Fibrin gründlich gewaschen, gleiche Mengen (feucht gewogen) desselben mit je 50 ccm 1 proc. Sodalösung, 0,3 proc. HCl und Wasser 24 Stunden digerirt und in der Gesammtmenge der Verdauungsflüssigkeit der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Der jeweils für die mit Wasser angesetzte Controle erhaltene Werth als Correctur in Abzug gebracht.

Versuch 45. Pat. E. Neben gewöhnlicher Kost Klysma von 3 Eiereiweiss + 3 g Kochsalz mehrere Stunden gehalten. Stuhl breiig mit halbfesten Bröckeln. 1,4 g Fibrin 24 Stunden bei alkalischer Reaction verdaut, in Lösung gelangen 2,1 mg N = 0,012 g Fibrin = 0,85 pCt.

Um den allenfalls durch Urobilin verursachten Fehler auszuschalten, wurden in den folgenden Versuchen die Verdauungslösungen mit Amylalkohol geschüttelt.

Versuch 46. Pat. F. Rein rectale Ernährung mit Rinderserum, 4 Stunden behalten. Stuhl alkalisch. Der gesammte Stuhl (ca. 200 ccm) mit Thymolkrystallen und Fibrin geschüttelt, 24 Stunden gestanden. In der Pepsinprobe keine Verdauung. In der Trypsinprobe von 1 g Fibrin 6,3 mg N = 0,037 g Fibrin = 3,7 pCt. gelöst.

Versuch 47. F. 100 ccm Rinderserum um 7 Uhr früh, 2 und 6 Uhr Nachm. Stuhl um $10^1/_2$ Uhr Abends, neutral, flüssig. 150 ccm Stuhl mit Fibrin wie oben behandelt. Das Fibrin mit Amylalkohol wiederholt geschüttelt. Weder in salzsaurer, noch in alkalischer Flüssigkeit Fermentwirkung vorhanden.

Versuch 48. F. Serumklysmen wie oben. Stuhl breiig, schwach sauer. Das Filtrat vom verdauten Fibrin mit Amylalkohol extrahirt. Keine proteolytische Wirkung bei saurer und alkalischer Reaction.

Somit zeigen auch die letztgenannten 4 Versuche, direct den in Lösung gebrachten Stickstoff zu bestimmen, entweder keine oder bestenfalls nur eine ganz geringfügige Trypsinwirkung (bei 24 stündiger Einwirkung) an.

Anhangsweise sei noch erwähnt, dass in drei darauf gerichteten Untersuchungen in den wieder entleerten Klysmen stets das Rinderserum biologisch nachgewiesen werden konnte. Zwei derselben betreffen die eben besprochenen Versuche 46 und 47, der dritte einen Fall von Anus praeternaturalis an der Flexura sigmoidea, bei welchem 100 ccm Rinderserum 15 Stunden im Rectum verblieben waren (Versuch 49).

Der frische mit Thymolkrystallen versetzte Stuhl wurde centrifugirt und filtrirt; das Filtrat in steigender Verdünnung mit Antirinderserum geprüft.

Die sämmtlichen, nach verschiedener Methodik vorgenommenen Versuche ergaben somit keinen Anhaltspunkt für regelmässiges Vorkommen von Pepsin und Trypsin in den Faeces bezw. Nährklysmen, vielmehr wurden beide Fermente nahezu immer vermisst. Das Fehlen des ersteren, welches sich nur in Versuch 32 fand, wird schon aus dessen Empfind-

lichkeit gegen Alkalien, besonders bei Gegenwart von Trypsin [Langley[1])] begreiflich. Tryptische Wirkung liess sich dreimal (Versuche 42, 45, 46) nachweisen, wobei kein Unterschied zwischen rein klysmatischer Nahrungszufuhr und solcher als Ergänzungsnahrung bestand.

Im Gegensatz zu den proteolytischen Fermenten ist Amylase nach den gründlichen Untersuchungen Strasburger's[2]) regelmässig in den Stühlen Erwachsener und, wie mich 12 daraufhin nach der Methode Roberts-Strasburger untersuchte Nährklystiere lehrten, auch in diesen vorhanden.

Auf die quantitativen Verhältnisse der Amylase bezw. auf den Zeitpunkt des Verschwindens der Jodreaction wurde nicht besonders geachtet, sondern meist erst nach einigen Stunden nachgesehen und dann keine Jodbläuung gefunden. Gelegentlich früher angestellte Proben zeigten wiederholt schon nach einer Stunde, einmal nach 10 Minuten Verzuckerung der Stärke.

Die Differenz der Befunde proteolytischer und amylolytischer Enzyme in den Stühlen muss wohl mit Strasburger auf deren verschiedene Ursprungsstätten zurückgeführt werden. Während nämlich die ersteren dem Magen und Pankreas, also den obersten Theilen der Verdauungswege entstammen, wird Amylase nicht nur von der Bauchspeicheldrüse, sondern auch vom Dünndarm geliefert. Die Dickdarmschleimhaut liefert nach übereinstimmenden Angaben (Eichhorst, Markwald u. A.) keine Stärke verzuckerndes Ferment; auch ich fand in dem bereits erwähnten Falle (Versuch 49) von ausgeschaltetem Rectum keine Amylase in diesem, obwohl der aus der Colonfistel austretende Koth stark amylolytisch wirkte.

Versuch 50. Stuhl stark mit Wasser verdünnt. 20 ccm davon mit 10 ccm 1 proc. Stärkelösung und 70 ccm Thymolwasser bei 40° nach $1^1/_2$ Stunden keine Jodreaction, positiver Trommer.

Versuch 51. Stuhl unverdünnt 10 ccm wie oben, nach $^1/_2$ Stunde keine Jodreaction, positiver Trommer.

Wahrscheinlich verschwindet die Pankreasdiastase mindestens zum grossen Theile gleich dem Trypsin, während die Diastase des Dünndarms, besonders dessen untere Partien, in den Faeces erhalten bleibt. Das Vorhandensein von Amylase trotz fehlender, eiweissabbauender Fermente ist somit nicht auffallend.

Beide Versuchsreihen — der angestrebte Nachweis des Nahrungseiweisses im Blute und das Suchen nach proteolytischen Fermenten in den Fäces — ergeben zusammen, dass rectal zugeführtes Rinderserum und Eiereiweiss einerseits unverändert nicht oder nur in unbedeutender Menge resorbirt werden, andererseits höchstens in ganz geringem Umfange tryptisch gespalten werden dürften. In Beziehung zu den einschlägigen Stoffwechselversuchen gesetzt, die ja auch eine nur schwache Ausnutzung genuiner Eiweisskörper auswiesen, zeigen die vorliegenden Untersuchungen immerhin ein noch minder gutes Resultat. Die, freilich nur geringe,

---

1) Cit. nach Oppenheimer, Die Fermente etc. S. 104.

2) Strasburger, Deutsches Arch. f. klin. Med. 67. Bd. S. 238. 1900. Daselbst Litteraturzusammenstellung.

Differenz beider drängt, meines Erachtens, zu der Annahme, dass die eiweisslösenden Fermente des Magens und Pankreas im Coecum und den oberen Colontheilen reichlicher vorhanden sind als in den Stuhlentleerungen, weil sie auf dem Wege durch den Dickdarm durch Zerstörung und Rückresorption mehr und mehr verschwinden, dass somit die Eiweisskörper doch etwas ausgiebiger hydrolysirt werden als der fast gänzliche Fermentmangel der Faeces annehmen lässt. Jedenfalls aber werden genuine Eiweisskörper in Klysmen sehr mangelhaft ausgenutzt und können den Stickstoffbedarf des Körpers bei weitem nicht decken.

IX.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber functionelle Untersuchung der Herzarbeit vermittelst dosirbarer Muskelthätigkeit.

(Ueber gesetzmässige Beziehungen zwischen Herz-Gefässfunction, Blutdruck und messbarer Arbeit.)

Von

Dr. **Gräupner** und Dr. **W. Siegel**,
Arzt in Bad Nauheim. Arzt in Bad Reichenhall.

In den letzten Jahren haben zahlreiche Autoren die Veränderungen des Blutdrucks während dosirter Arbeitsleistung und zum Theil auch nach Beendigung derselben studirt, ohne zu einheitlichen Anschauungen bezüglich der Regulation des Blutdrucks (= BD) zu gelangen. (Grebner und Grünbaum, Masing, Moritz, Karrenstein.[1])

Noch weniger konnte man bisher die Frage entscheiden, ob wir berechtigt sind, aus den Veränderungen des BD, die während oder nach dosirter Arbeitsleistung eintreten, einen Schluss zu ziehen bezüglich der Leistungsfähigkeit resp. bezüglich des Functionszustandes des Herzmuskels. Das Studium gerade dieser Frage ist jedoch von besonderer practischer Bedeutung, denn eine wesentliche Aufgabe unseres Berufes besteht darin, bei der Untersuchung der einzelnen Individuen festzustellen, ob und in wie weit der Herzmuskel seine Function erfüllt, den Körpergeweben die zur Unterhaltung der Gewebsarbeit nöthige Menge O-reiches Blut zuzuführen. Ebenso müssen wir häufig untersuchen, ob irgend welche somatische Aenderungen, wie z. B. Körperarbeit resp. Sport, die Herzfunction schädigen, oder ob die Zuführung irgend welcher Stoffe, wie z. B. Alkohol, Nicotin, Kaffee u. s. w., Störungen der Herzthätigkeit hervorrufen und bei dauernder Einwirkung den Herzmuskel selbst schädigen.

Den grössten O-Bedarf entwickeln die Körpermuskeln, wenn sie thätig sind und daher benutzen wir deren dosirte Arbeitsleistung, um festzu-

---

1) Ausführliche Litteraturzusammenstellungen bei: 1) Grebner und Grünbaum, Wiener med. Presse. 1899. (No. 42.) — 2) Masing, Archiv f. klin. Med. 1902. Bd. 74. — 3) Karrenstein, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50. — 4) Moritz, Archiv f. klin. Med. 1903. Bd. 77.

stellen, ob der Herzmuskel entsprechend grosse O-reiche Blutmengen den arbeitenden Muskeln zuführen kann. — Wir sind nun gewohnt, von „Insufficienz" der Herzleistung zu sprechen, wenn bereits bei geringer und gewohnter Arbeitsleistung wie z. B. beim Treppensteigen, beim Bücken u. s. w. Dyspnoe sich einstellt; es gilt ja die Dyspnoe als wichtigster Index für erschwerte und ungenügende Circulation. Ebenso sprechen wir von „Insufficienz" der Herzleistung, wenn wir irgend welche Functionsanomalien der Herz-Gefässarbeit finden, z. B. wenn festgestellt wird, dass die Herzgrenzen erweitert sind, dass der Spitzenstoss nach aussen gewandert ist, dass bei dosirter Arbeitsleistung hochgradige Pulsbeschleunigung vorhanden ist. Eine solche Methode der functionellen Untersuchung kann uns jedoch nur im Allgemeinen darüber orientiren, dass die Leistungsfähigkeit des Herzens herabgesetzt ist; dagegen werden wir nicht unterrichtet, ob eine wesentliche Schädigung der Herzleistung vorhanden ist, ob die Herabsetzung der Herzfunction bedingt ist durch irgend eine Form der Myocardläsion, ob abnorme „Gefässwiderstände" im Körper vorhanden, ob eine Combination beider Momente einwirkt, ob nur sogenannte „functionelle Neurosen" die Herzthätigkeit beeinflussen — Fragen, mit denen wir uns später ausführlich beschäftigen müssen.

Um objectiv zu prüfen, ob der Herzmuskel leistungsfähig ist, hat man bereits in den 90er Jahren die Blutdruckmessung nach Körperarbeit benutzt [Oertel, Rieder und Maximowitsch[1])]; in jüngster Zeit haben speciell Masing, Moritz und Buttermann[2]) das Verhalten des BD bei Herzgesunden und Herzkranken studirt und aus dem Verhalten des BD und unter Berücksichtigung des klinischen Befundes auf den Functionszustand des Herzmuskels zu schliessen versucht. Indessen sind die Anschauungen und Befunde der einzelnen Autoren völlig widersprechend; diese Widersprüche erklären sich z. Th. wenigstens dadurch, dass die einzelnen Autoren über Sufficienz und über Insufficienz der Herzleistung urtheilen auf Grund des klinischen Eindrucks und des klinischen Befundes. Klinischer Eindruck und Befund werden unsicher, sobald es sich um geringe Differenzen in den objectiven Veränderungen handelt. So nehmen Buttermann und Masing auf Grund des klinischen Eindrucks an, dass die Steigerung des BD während oder nach dosirter Arbeitsleistung beweisend sei für eine Steigerung der Herzleistung, dagegen spricht Moritz bei BD-Steigerung von Willens-Anstrengung und „Ermüdung". Derartige Gegensätze in der Auffassung und Beurtheilung sind offenbar nur deshalb möglich, weil wir kein objectives Criterium besitzen, um über Sufficienz und Insufficienz der Herzleistung urtheilen zu können, und so lange wir nicht lernen, alle Componenten, welche bestimmend auf die Höhe des BD einwirken, zu berücksichtigen und zu würdigen. Die Höhe des BD hängt nicht nur von der Grösse der Herzleistung und vom Spannungszustand der Gefässe ab, sondern wird z. Th. wenigstens beeinflusst durch den mechanischen Druck, den die im Haut-Muskelgebiet lastende Blutmasse ausübt, wie dies in jüngster Zeit von Tigerstedt, Gottlieb und

1) Archiv f. kl. Med. Bd. 46.
2) l. c.

Magnus[1]), O. Müller[2]) betont worden ist — Fragen, die im Zusammenhang besprochen werden müssen.

Noch sei einleitend bemerkt, dass der BD während und nach dosirter Arbeitsleistung bald steigt, bald fällt, und dass wir uns über das Verhalten des BD nur dadurch unterrichten können, dass wir den Ablauf dieser Schwankungen beobachten und feststellen.

Die meisten Autoren wie insbesondere Masing nehmen an, dass BD bei körperlicher Arbeitsleistung steigt und dass diese Steigerung bedingt sei durch eine vermehrte Arbeitsleistung des Herzmuskels, welcher in der Zeiteinheit ein grösseres Schlagvolumen auswerfe. In demselben Sinne deutet Masing ein Sinken des BD dahin, dass das Schlagvolumen sich verkleinert habe, weil der Herzmuskel durch die Grösse der Arbeitsanstrengung „ermüdet" sei. Dagegen betont Karrenstein auf Grund zahlreicher Untersuchungen bei Soldaten, die einen grösseren Weg zurücklegen und dabei eine Anhöhe ersteigen mussten, dass der BD nach grösserer Muskelarbeit entweder gleich bleibe oder gesunken sei, dass nur nach Flüssigkeitsaufnahme resp. Biergenuss der BD angestiegen sei, wie dies Rieder und Maximowitsch schon früher betont hatten. Die Senkung des BD nach grösserer Arbeitsleistung sei als physiologischer Vorgang aufzufassen, dadurch bedingt, dass der N. depressor eine Entspannung der Haut-Muskelgefässe herbeiführe und so den Druck in der Aorta übercompensire.

Moritz hat das Verhalten des BD bei Gesunden und bei Herzkranken während der Arbeit untersucht; er glaubt für Herzgesunde ein bestimmtes Verhalten des BD als typisch aufstellen zu können und zwar bleibe der BD zunächst unverändert; 2. er steige jedoch bei mässig ermüdender Arbeit an und falle bei Arbeitsschluss zur Norm; 3. der BD steige stetig bei stark ermüdender Arbeit an und 4. Uebergangsformen zwischen 1—2—3.

Bei Herzkranken kommt Moritz zu folgenden Schlüssen:

1. Bei Myodegeneration bewirke die Arbeit eine Steigerung des BD, jedoch sinke er häufig noch während der Arbeit, meist ohne die normale Höhe zu erreichen. Nach Arbeitsschluss kehre der BD langsamer zur Norm zurück als dies bei Gesunden der Fall sei. Ist die BD-Steigerung sehr gross, so liege eine schwere Functionsstörung des Herzens vor.

2. Bei Herzklappenfehlern kann der BD sich normal verhalten, falls der Klappendefect gering ist; liegt ein starker Defect vor, so bekommen wir oft ein Verhalten wie sub 1. Zum Beginne der Arbeit kann ausnahmsweise eine BD-Senkung eintreten.

3. Bei sämmtlichen Herzkranken könne BD nach Arbeitsschluss unter die Norm sinken, was als Herzermüdung aufzufassen sei (? !).

4. Die Compensationsstörung spräche sich durchaus nicht immer in einer BD-Senkung bei Körperarbeit aus.

Moritz wendet sich mit Entschiedenheit gegen Buttermann (l. c.),

---

1) Arch. f. exper. Pathologie. Bd. 50.

2) Ueber die Blutvertheilung im menschlichen Körper unter dem Einfluss thermischer Reize. Arch. f. klin. Med. Bd. 82. S. 576 u. S. 585.

welcher ebenfalls das Verhalten des BD bei Herzkranken nach Arbeitsleistung studirt hatte. Nach B. führt die Arbeitsanstrengung, so lange der Herzmuskel leistungsfähig sei, zur BD-Steigerung: dagegen träte Senkung des BD in den Fällen ein, in welchen an und für sich auf Grund des klinischen Verhaltens eine Schwächung der Herzleistung anzunehmen gewesen wäre.

Bereits vor dem Erscheinen der Moritz'schen Arbeit hatte Gräupner[1]) darauf hingewiesen, dass wir überhaupt nicht aus dem Verhalten des BD während der Dauer der dosirten Arbeitsleistung einen Schluss auf die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels ziehen können, denn bei herzschwachen Individuen trete ein derartiger Wechsel der BD-Erscheinungen ein, dass ein einheitliches Gesetz nicht aufgestellt werden kann. Dies sei auch leicht verständlich, denn der BD sei abhängig von mehreren Factoren, die alle in sich labil wären je nach der Grösse und je nach der speciellen Form der Arbeitsanstrengung. Es kämen für die Regulirung des BD in Betracht: Functionsenergie des Herzmuskels, Grösse der Vasomotoren- und Dilatorenerregung, Grösse der Blutmasse, die in den Hautmuskelgefässen circulire; im Gegensatz zu diesen labilen Bedingungen des Kreislaufsvorganges tritt eine gewisse Constanz der Kreislaufsarbeit ein, sobald die Arbeit beendet ist; es müsse alsdann die Blutmasse im Körperinneren sich gleichmässig vertheilen, die Vasomotorenerregung klinge ab; der Herzmuskel müsse den Gleichgewichtszustand der Circulation (Herstellung des hydrostatischen Gleichgewichts zwischen arteriellem und venösem System) herstellen.

Nunmehr müsse das Verhalten des BD maassgebend werden für die Beurtheilung der Herzleistung. Entweder ist das geleistete Arbeitsmaass zu gross gewesen für den Untersuchten und hat zu Anstrengung und Ueberanstrengung des Herzmuskels geführt — oder das geleistete Arbeitsmaass lag innerhalb der Sufficienz; in jedem dieser Fälle muss ein verschiedenes Verhalten des BD gefunden werden. — Gräupner betont ferner in dieser Arbeit, dass wir über Sufficienz und Insufficienz der Herzleistung nicht urtheilen dürfen, lediglich auf Grund des klinischen Eindrucks und Befundes, die verschieden aufgefasst und gedeutet werden können, sondern dass wir ein objectives Kriterium aufstellen müssen. Ein solches Kriterium besteht darin, dass wir dasselbe Maass dosirter Arbeit unter gleichen Bedingungen zweimal oder gar dreimal hintereinander arbeiten lassen und nach jeder einzelnen Arbeitsleistung das Verhalten des BD prüfen! Naturgemäss muss, wenn das einzelne Arbeitsmaass zu hoch ist für die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels, ein anderes Verhalten der BD-Curve eintreten, als wenn das Arbeitsmaass innerhalb der Sufficienz liegt. So müssen die Verschiedenheiten der BD-Curven bei gleicher Arbeitsleistung uns unterrichten, ob die geleistete Arbeitsleistung zu gross ist für den Herz-Gefässapparat oder nicht. — Auf Grund aller dieser Erwägungen

1) Gräupner, Mechanische Prüfung der Herzfunction. Berl. Klinik. 1902. Dec.-Heft. cf. auch: Functionelle Prüfung des Herzmuskels. Med. Kalender. 1905. (Frankfurt: Alt.)

untersuchte Gräupner Herzgesunde und Herzkranke und kam zu folgenden Hauptschlüssen:

1. Unmittelbar nach der Arbeit steht BD höher und kehrt desto rascher zur Norm zurück, je kräftiger das Herz.

2. Wird das Arbeitsmaass zu gross, so kann BD-Senkung gefunden werden, die aber mehr oder minder rasch zur Norm ansteigt, dieselbe übersteigt (= secundäre Steigerung), um dann erst zur Norm zurückzukehren! (= physiologische Insufficienz.)

3. Unter pathologischen Bedingungen kehrt der gesunkene BD zur Norm zurück. Ein Ueberschreiten der Norm findet nicht statt.

Auf Grund dieser Feststellungen und auf Grund mehrjähriger Beobachtungen an denselben Herzkranken glaubte G. zu dem Schlusse sich berechtigt, dass wir im Stande sind, aus dem Maasse der geleisteten Arbeit und aus der individuellen Gestaltung der BD-Curven nach vollendeter Arbeit ein objectives und vergleichbares Urtheil über die Grösse der Herzleistung und über die Grösse der pathologischen Gefässwiderstände zu erhalten!

Nach den von G. aufgestellten Untersuchungsprincipien hat Bauer functionelle Prüfungen an Herzgesunden und an Herzkranken durchgeführt und die Bedeutung der functionellen Untersuchungsmethode bereits in der damals geübten Form anerkannt. Nur hat Bauer auf die secundäre Steigerung des BD nicht geachtet; die einzelnen Einwände von Bauer finden in den späteren Ausführungen dieser Arbeit ihre Erledigung.

Wenn es in der That richtig ist, dass jeder bestimmten mechanischen Arbeitsleistung nach entsprechender Einübung ein bestimmtes individuelles Verhalten des BD entspricht, derart, dass wir aus dem Curvenablauf und aus dem Maasse der geleisteten Arbeit ein objektives Urtheil über die Grösse der Herzleistung erhalten, so würde uns diese Methode die Möglichkeit schaffen, unabhängig von den Resultaten der Percussion und Auscultation die Leistungs- und Anpassungfähigkeit des Herzens (die Contractions-Energie oder Myocardleistung) zu prüfen! Sobald wir jedoch erst die contractilen Kräfte des Myocard unabhängig und objectiv feststellen können, sind wir befähigt, den klinischen Befund durch diese Methode zu controliren und in seiner Tragweite zu beurtheilen.

Bei der ausserordentlichen Bedeutung, welche die Klinik der rein functionellen Beurtheilung des Herzmuskels beilegt, lag es nahe, die Grundlagen der functionellen Untersuchungsmethode vermittelst messbarer Arbeit von Neuem zu prüfen unter Benutzung weiterer technischer Hülfsmittel. Gräupner hatte einen Arbeitsmesser (= Ergometer) construirt, welcher gestattet messbare Arbeit entweder mit der Beuge- oder mit der Streckmusculatur je eines Armes im Stehen oder im Sitzen verrichten zu lassen; vermittelst desselben Apparates können wir auch dasselbe Arbeitsmaass mit den Beinen im Liegen arbeiten lassen und zwar nach Wahl mit der Extensoren-, wie mit der Flexoren-Musculatur. — Da im Stehen und im Liegen die Grösse der Gefässwiderstände natürlich verschieden ist, da jedoch der Herzmuskel dieselbe O-reiche Blutmasse bei

1) Congr. f. innere Medicin. 1904. Nachtrag.

der Absolvirung derselben Arbeitsgrösse im Stehen und im Liegen zu fördern hat, so sind wir im Stande, vermittelst dieser Apparatconstruction die Grösse der Gefässwiderstände und deren Rückwirkung auf die Herzfunction in verschiedenen Körperlagen zu prüfen und zu messen. So lernen wir unterscheiden, wie weit die gleiche Myocardleistung in den verschiedenen Körperlagen durch die Grösse der Gefässwiderstände beeinflusst wird.

Ferner sollte zur Messung des BD das Instrument von Riva Rocci benutzt werden, während Gräupner bisher nur mit Gärtner's Tonometer gearbeitet hatte. — Dank der Liebenswürdigkeit des Herrn Geh. Med.-Raths Prof. Dr. Brieger konnten wir (d. h. Gräupner selbst und Siegel) diese Untersuchungen im Königlichen hydrotherapeutischen Institut durchführen. Wir fanden daselbst auch die willkommene Gelegenheit, den Einfluss der CO_2-Bäder auf die Grösse der Herzarbeit zu studiren, d. h. festzustellen, in weit unter dem Einfluss der Bäder die absolute Herzkraft und die Grösse der Gefässwiderstände geändert werden; wir werden auf diese speciellen Untersuchungen im Laufe der Arbeit eingehen!

Unsere Aufgabe bestand zunächst darin, festzustellen, welche Aenderungen des BD nach Körperarbeit eintreten, ob dieselben gesetzmässig und typisch verlaufen, wie weit dieselben abhängig sind vom Maasse der Arbeit, von der individuellen Grösse der Herz- oder Myocardkraft und von der Grösse der Gefässwiderstände.

Wir mussten ferner prüfen, ob gewisse Veränderungen des BD nach geleisteter Arbeit unabhängig vom Corzustand auftreten und lediglich dadurch bedingt sind, dass das Maass der mechanischen Arbeitsanstrengung local in den arbeitenden Muskeln den Gefässtonus beeinflusst. Diesbezüglich sei erinnert, dass G.'s Untersuchungen bisher mit dem Zuntz-schen Ergometer durchgeführt wurden und dass die Arbeit an diesem Instrument die Thätigkeit fast aller Armmuskeln beansprucht. Es besteht das Z.'sche Ergometer aus einem fest montirten Rade, welches vermittelst eines Hebels um eine feste Axe rotirt wird. Die Grösse der zu leistenden Arbeit verlangt, dass mit beiden Armen das Rad gedreht wird und die Muskelanstrengung kann nun in der That locale Veränderungen im Gefässtonus der Art. radiales herbeiführen, durch welche der BD im depressorischen Sinne beeinflusst wird. Diese Fehlerquelle müssen wir beachten, wenn wir den BD an demjenigen Arm messen, welcher gearbeitet hatte.

Ferner hatte G. bei seinen früheren Untersuchungen den BD stets in liegender Haltung des Patienten untersucht; beim Wechseln der Körperhaltung vom Stehen zum Liegen tritt sofort eine wesentliche Aenderung der Circulationsbedingungen ein; es werden im Liegen die Gefässwiderstände sich rascher ausgleichen als im Stehen, da ja das venöse Blut rascher und in grösserer Menge dem Herzmuskel zuströmt und da andererseits das arterielle Blut leichter nach dem Kopf abströmt, — so lange natürlich rechte und linke Herzkammer gleichmässig günstig arbeiten.

Es war nun von uns zu prüfen, ob dieselben typischen BD-Schwankungen, welche bisher im Liegen gefunden worden waren, auch im Sitzen

zu constatiren sind, welchen Einfluss die verschiedenen Körperlagen auf Form und zeitlichen Verlauf der BD-Schwankung ausüben.

Ferner war bisher das BD-Verhalten erst vom Moment der eingetretenen Pulsberuhigung an gemessen worden, doch ergab sich aus wiederholten Feststellungen, dass unmittelbar nach der Arbeit der BD Schwankungen zeigte, die bereits abgelaufen waren, bevor die erste Messung mit Gärtner's Tonometer gemacht werden konnte. Um nun unmittelbar nach beendeter Arbeit messen zu können, legten wir die sogenannte Recklinghausen-Manchette bereits vor der Arbeit dem Patienten an und verbanden dieselbe, bevor die Arbeit noch vollendet war, mit dem Manometer, sodass der BD sofort gemessen werden konnte.

In zweiter Linie mussten wir bei unseren Untersuchungen objectiv prüfen, ob ein Individuum, sobald BD constant, d. h. zur „Norm" zurückgekehrt war, nunmehr befähigt war, unter absolut gleichen Bedingungen dasselbe Arbeitsmaass von Neuem zu leisten(!), ob alsdann derselbe Normaldruck ebenso rasch oder noch rascher zurückkehrte. Ebenso mussten wir nachweisen, ob die BD-Schwankungen sich niedriger bewegten, dass also „Uebungsfähigkeit" des Gefässapparates vorhanden war. — Der Vorgang der „Uebung" charakterisirt sich nach Zuntz und Kronecker[1]) dadurch, dass die Grösse der Gefässerregung abnimmt, dass der Stoffverbrauch (O-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung) sinkt, weil der Organismus lernt, einen bestimmten Arbeitszweck mit möglichst geringer Herz- und Gefässerregung zu erfüllen. Die Uebung führt demgemäss eine Regulation der Herz- und Gefässarbeit in Bezug auf das verlangte Arbeitsmaass herbei. So war es unsere Aufgabe, zu zeigen, dass durch „Uebung" die Gefässerregung geringer wird, dass schliesslich ein Minimum der Gefässerregung für die Durchführung eines bestimmten Arbeitszweckes eintritt, welches gleich bleibt und durch weitere Uebung zunächst nicht mehr reducirt werden kann. Dieses Minimum der Herz-Gefässarbeit ist natürlich für die Constitution des betreffenden Individuums, speciell für die Grösse seiner Herzleistung in Rücksicht auf das geleistete Arbeitsmaass charakteristisch. Wenn z. B. ein Mensch mit den Flexoren des rechten Armes $100 \times 6 \times 1/2$ mkg rhythmisch hebt und nach vollbrachter Arbeit die BD-Schwankung von 125, 115, 115, 115, 110, 110, 110 und fortlaufend 110—108—112 Hg zeigt und wenn das Absinken von 125 bis auf 110 (als mittlere Zahl gewählt) $1^1/_2$—2 Minuten dauert, wenn alsdann derselbe Mensch wiederum $100 \times 6 \times 1/2$ mkg Flexorenarbeit leistet und nunmehr eine BD-Schwankung von 115—110—108—110 fortlaufend in einer Minute zeigt, wenn schliesslich derselbe Mensch zum 3. Mal dieselbe Arbeit leistet und wiederum sich BD 115—110—112—108—110 u. s. w. in einer Minute einstellt, so ist diese specielle Form der BD-Schwankung charakteristisch für die derzeitige constitutionelle Leistungsfähigkeit des Herz-Gefässapparates. Diese Form der BD-Curve belehrt uns übrigens, wie wir später auseinander setzen werden, dass

1) Conf. Ueber den Einfluss der Uebung auf den Gaswechsel von Max Gruber. Zeitschr. f. Biologie. 1891. Ausführliche Zusammenstellung der gesammten Litteratur bei Schnyder: Muskelkraft und Gaswechsel. Zeitschr. f. Biol. 1896. 33.

die geleistete Flexorenarbeit von $100 \times 6\,^1/_2$ mkg völlig innerhalb der Sufficienz des untersuchten Herzens lag. — Wir können also die Grösse der Herz-Gefässarbeit, die für ein bestimmtes Arbeitsmaass nötig ist, ausdrücken durch die Schnelligkeit, mit der die BD-Curve abläuft.

Wir sprachen vorhin von $100 \times 6 \times {}^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes. Ebenso müssen wir nachweisen können, dass auch $100 \times 6 \times {}^1/_2$ mkg Extensoren - Arbeit des rechten Armes resp. des linken Armes bei entsprechender Uebung dieselbe BD-Schwankung bei diesem bestimmten Individuum zeigt. — Jedoch würden sich die BD-Reaktionen bei Extensorenarbeit ändern gegenüber der Flexorenarbeit, wenn die rechte Herzkammer aus irgend welchen Gründen functionell schwächer wäre als die linke Herzkammer. Bei grösser Streckarbeit der Armmuskulatur muss nämlich das Schulterblatt und indirect der Thorax festgestellt werden; je mehr jedoch der Thorax fixirt wird, desto grösser wird der Gefässwiderstand, den das rechte Herz beim Ansaugen und Durchtreiben der Blutwelle durch den Lungenkreislauf überwinden muss. Daher werden wir Schwächezustände der rechten Herzkammer daran erkennen, dass Streckarbeit ungünstigere BD-Reaktionen zeigt wie das gleiche Maass der Flexorenarbeit — trotz entsprechender Uebung. — Natürlich würde die BD-Curve noch ungünstiger sich gestalten, wenn gleichzeitig auch das linke Herz afficirt wäre.

Die geringsten Gefässwiderstände für den Herzmuskel sind zu erwarten, wenn wir in halbliegender Stellung Streckarbeit mit dem rechten oder mit dem linken Bein leisten und gegen einen Widerstand arbeiten! Im Liegen fliesst das venöse Blut dem Herzen leichter zu als im Stehen, — ebenso strömt das arterielle Blut im Liegen leichter ab als in der Verticalstellung und deshalb erwarten resp. finden wir, dass Streckarbeit mit den Beinen im Liegen die Herz-Gefässarbeit beim Gesunden am wenigsten beansprucht. Dagegen beeinflusst Beugearbeit des Beines in liegender Stellung den BD sehr beträchlich, sobald die Flexoren des Unterschenkels gegen einen Widerstand arbeiten müssen. Es ist bekanntlich der Querschnitt der M. semitendinosus und semimembranosus, sowie der M. gemelli sehr gering und kann nur wenig Blut fassen, daher tritt, sobald diese Muskeln eine grössere Arbeit zu leisten haben, welche für ihren anatomischen Umfang zu gross ist, bald Müdigkeitsgefühl ein und objectiv constatiren wir im Verhalten des BD das Auftreten grösserer Gefässwiderstände. Näheres darüber in unseren Schlussbemerkungen.

Die complicirtesten Bedingungen für den Ablauf der Circulationsarbeit dürften jedoch eintreten, wenn wir eine Arbeitsform wählen, welche den Thorax oder die Bauchpresse feststellt, wenn wir z. B. den Rumpf beugen, Rumpf drehen, Lasten auf dem Rücken tragen lassen etc. Die Feststellung des Thorax in Exspirations- oder in Inspirationsstellung führt ähnliche Circulationshemmungen herbei, wie sie — freilich in extremster Form — durch den Valsalvaversuch und durch den Müllerschen Versuch herbeigeführt werden. Bei forcirter Expirationsstellung wird das Lungengefässsystem entleert, — der grosse Kreislauf wird überlastet, das Schlagvolumen wird kleiner. Im Röntgenbilde sieht man, dass der Herzschatten immer kleiner wird in Folge der verminderten

Füllung der Herzkammern (Kraus). — Bei forcirter Inspirationsstellung werden das Herz und alle intrathoracalen Gefässe derart überfüllt, dass der grosse Kreislauf relativ leer wird (Joh. Müller). Das Schattenbild des Herzens wird grösser (Kraus). — Wie weit der Herzmuskel durch solche Arbeitsformen, die zur Feststellung des Thorax führen, geschädigt wird, würde sich auf Grund der Bestimmung der BD-Schwankungen leicht entscheiden lassen.

In dritter Linie müssen wir uns mit der von Gräupner hervorgehobenen Thatsache beschäftigen, dass der BD, wenn er unmittelbar nach beendeter Arbeit gesunden war, nicht nur ansteigt, sondern vor Allem die Norm überschreitet, ein Verhalten des BD, welches ursprünglich von G. als „physiologische Insufficienz" bezeichnet worden war, weil es auch bei herzgesunden Menschen bei entsprechend grosser Arbeitsleistung eintreten kann resp. muss. — Indessen wollen wir richtiger diesen Zustand nunmehr im Laufe dieser Arbeit als „functionelle" Insufficienz bezeichnen, um anzudeuten, dass die Insufficienz nur durch die Grösse der Gefässwiderstände bedingt ist, dass sie durch Uebung zu beeinflussen ist und weil der Ausdruck: physiologische Insufficienz bei der Beurtheilung der pathologischen Herz-Gefässarbeit störend ist.

An und für sich war dies Ansteigen des BD über die Norm bereits Grebner und Grünbaum, ebenso Masing und selbst Moritz (l. c.) bekannt, doch haben sie die Bedeutung derselben nicht gewürdigt.

Viertens ist festzustellen und zu prüfen, dass beim Ausbleiben dieser secundären Steigerung, wenn der BD nur langsam zur Norm steigt, die Leistungsfähigkeit des Myocard gesunken ist. Die Ursache, warum bei verringerter Leistungsfähigkeit des Myocard die secundäre BD-Steigerung ausfällt, wird so weit als möglich festzustellen sein auf Grund der klinischen Analyse der von uns untersuchten Fälle und auf Grund unseres physiologischen Wissens.

Bei unseren Untersuchungen bedienten wir uns folgender Versuchsanordnung. Nach der Feststellung des klinischen Befundes lassen wir den zu Untersuchenden eine kleine Arbeit im Stehen, Liegen oder Sitzen verrichten; wir stellen zunächst fest, welche Form der BD-Curve sich entwickelt und wie lang es währt, bis der BD zur Norm zurückkehrt.

Wir lassen alsdann dieselbe Arbeit zum 2. resp. 3. Mal arbeiten, um zu controliren, wie weit die Herz-Gefässarbeit durch Uebung zu beeinflussen ist. Nunmehr lassen wir den zu Untersuchenden unter gleichen Bedingungen eine grössere Arbeit leisten und stellen wiederum fest, ob „Uebung" möglich ist. Sobald bei Wiederholung desselben Arbeitsanspruches, beim sogenannten: Contraversuch, eine Verschlechterung der BD-Curve gefunden wird, werden wir noch ein drittes Mal und bei demselben Arbeitsanspruch untersuchen, weil sich doch noch zuweilen beim 3. Arbeitsversuch eine Uebungsfähigkeit des Gefässapparates einstellt.

Auf diesem Wege stellen wir fest, bei welchem Maasse der Arbeitsleistung functionelle Insufficienz sich einstellt, wie weit dieselbe durch „Uebung" zu beeinflussen ist, ob Myocardschwäche vorhanden u. s. w. Aus dem Maasse der geleisteten Arbeit, nach dem sich ja der O-Bedarf des Körpers richtet, aus der Dauer der BD-Wirkung, aus der Form der

secundären Steigerung, aus dem Ausbleiben derselben ziehen wir unsere functionellen Schlüsse, stets controlirend, wie weit die Percussion uns gleichsinnige Resultate giebt. — Man wird überrascht sein, gewöhnlich gesetzmässige BD-Curven, zumal bei Durchführung des Contraversuches zu finden.

Freilich wird es auch einer gewissen „Uebung" des Untersuchers selbst bedürfen, ehe er lernt, gleichmässig zu beobachten und Fehlerquellen zu vermeiden. — Auf Grund unserer persönlichen Erfahrung rathen wir, zunächst ausschliesslich Herzgesunde zu untersuchen, weil man hier viel leichter und sicherer auf die Fehlerquellen aufmerksam wird. So leicht es ist, mit Riva-Rocci raschfolgende BD-Bestimmungen durchzuführen, so muss doch berücksichtigt werden, dass bei Minuten währender Compression des Oberarmes durch die sogenannte Manchette leicht Stauungserscheinungen am Unterarm auftreten, welche die Palpation der Pulswelle unsicher machen. Wenn Oedem im Unterarm sich entwickelt, so wird das Durchfühlen des Pulses erschwert, — scheinbar sinkt die Grösse der Pulswelle und schon bei geringer Compression des Oberarmes durch Lufteintreiben in die Manchette wird bereits ein Schwinden der Pulswelle scheinbar herbeigeführt. Wir erhalten alsdann sehr geringe Werthe für die Höhe des maximalen Pulsdrucks, die der Wirklichkeit nicht entsprechen. — Es ist wichtig, hervorzuheben, dass dieses scheinbare Sinken der Pulswelle beginnt, bevor noch das Oedem äusserlich sichtbar ist. — Anscheinend wird dies latente Oedem von den einzelnen Autoren, welche über den maximalen Pulsdruck und über den mittleren (= diastolischen) Blutdruck arbeiten (Strassburger, Fellner u. a.), wenig beachtet, wenigstens wird die Bedeutung des latenten Oedems von keinem der zahlreichen Autoren erwähnt.

Zur Vermeidung der Stauungsgefahr brachten wir zwischen Manchette und Manometer einen Dreiweghahn an, ähnlich wie Masing und liessen principiell nach 3—4 Ablesungen d. h. alle 30 Secunden die Luft austreten.

Wir benutzten zur Compression des Oberarmes die grosse Manchette von Recklinghausen[1]), nachdem wir uns überzeugt hatten, dass bei Anwendung „kleiner" Manchetten, die nur 4—5 cm breit sind, absolut zu hohe BD-Werthe gefunden werden und dass vor allem bei Anwendung der kleinen Manchette durchschiessende Pulse den Gang der Untersuchung störten.

Man legt bekanntlich die Manchette am entspannten Oberarm an und wird am besten die für den Oberarm nöthige Weite durch ein Centimetermaass ein für allemal bestimmen, um die Manchette stets gleich weit anzulegen. Wird die Manchette zu weit angelegt, so müssen wir mehr Luft einpumpen, um den Radialpuls verschwinden zu machen und wir erhalten zu hohe BD-Werthe; — legen wir die Manchette zu straff an, so wird die Gefahr der latenten Stauung desto grösser.

Es war interessant, bei unseren Versuchen feststellen zu können, dass nach Arbeitsleistung der Tonometer von Gärtner, der den Druck

1) Archiv f. exp. Pathologie. Bd. 46.

in den feinsten Fingerarterien misst und Riva-Rocci, der den Druck in der Art. brachialis bestimmt, im Wesentlichen parallel gehende Resultate zeigten, wenn auch Riva-Rocci im Allgemeinen um 10—15 mm höhere Werthe giebt. Neuerdings betont Raab[1]), dass Gärtner's Tonometer höhere Werthe giebt wie Riva-Rocci, wenn die Capillaren weit und entspannt sind, und umgekehrt zu niedrige Werthe zeigt, wenn die Capillaren verengt sind. Jedoch sei gewöhnlich eine mittlere Einstellung der Capillar- und Arterienweite vorhanden, sodass ein gleichsinniges Verhalten beider Instrumente gefunden wird. Insbesondere betont Raab, dass während körperlicher Arbeit beide Instrumente parallele Werthe zeigten. Indessen müssen wir betonen, dass unmittelbar nach der Arbeit bei der ersten und zweiten Bestimmung mit Gärtner niedere Werthe gefunden werden als mit Riva-Rocci. Wir müssen wohl an die von Raab betonte Möglichkeit denken, dass Capillar- und Arterienweite sich vorübergehend gegensetzlich verhalten können, bis gleichmässige Einstellung erfolgt.

Bei Anwendung des Riva-Rocci empfiehlt sich behufs gleichmässiger Messung den Vorderarm in einer Schiene zu legen, und die Hand in leicht supinirter Haltung zu fixiren, damit wir die Art. radialis stets gleichmässig fühlen. Das Tastgefühl, das bei Riva-Rocci ausschlaggebend ist, ermüdet rascher, als der Gesichtssinn, dessen wir bei Gärtner bedürfen und der leichter und schärfer eingestellt werden kann. Auch ist die Uebersicht der gesammten BD-Curven, die mit Gärtner aufgenommen wird, übersichtlicher als die mit Riva-Rocci gewonnene Curve, weil die Millimeter Eintheilung und die Ermüdbarkeit des Tastsinns die einzelnen Bestimmungen ein wenig differiren lassen, während bei der Gärtner'schen Skala nur Differenzen von 0,5 cm abgelesen werden. Es empfiehlt sich vielleicht den Riva-Rocci-Apparat mit der Gärtner'schen Skala zu montiren.

Zur Dosirung der Arbeitsleistung benutzen wir den Ergometer von Zuntz und den jüngst von Gräupner construirten Arbeitsgeber.

Beim Zuntz'schen Ergometer handelt es sich, wie oben bereits kurz erwähnt, um ein fest montirtes Rad, über dessen Peripherie ein Bremsband schleift; das Bremsband trägt eine Schaale, welche mit 1 resp. 2 kg u. s. w. belastet wird. Beim Drehen des Rades muss das Gewicht gehoben werden (sc. bei entsprechender Regulirung). Die geleistete Arbeit berechnet sich aus dem Gewicht und dem Umfang des Kreises zwischen Radmitte und Aufhängepunkt der Schaale; der Kreisumfang beträgt 3 m, sodass bei einer Belastung von 1 kg bei einem einmaligen Umdrehen des Rades 3 mkg geleistet werden!

Bei Gräupner's Ergometer handelt es sich um 2 parallel geschaltete dynamische Parallelogramme. Jedes Parallelogramm ist an der unteren Kante montirt und trägt an der oberen Kante vorn seitlich einen Bügel. An dem Bügel wird ein Zugseil befestigt, das je nach der zu leistenden Arbeitsform über eine vordere oder hintere Rolle hinweggleitend zu einem Lastträger läuft, welcher nach Belieben belastet wird. An der oberen Kante wird entweder ein Hebel oder nach Wahl eine Metallsohle für

1) Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 50.

Beinarbeit befestigt. Vermittelst dieser Vorrichtungen wird das Parallelogramm nach vorn oder hinten bewegt; dabei zieht der Bügel die Last an; je nach Schaltung des Zugseils wird die Last beim Vorwärtsbewegen resp. beim Rückwärtsbewegen des Parallelogramms um ca. 50 cm gehoben. also durch Beugen oder Strecken der Arm- resp. Beinmusculatur.

Wird der Hebel auf die obere Kante aufgeschraubt, so können wir je nach Schaltung des Zugseils mit den Armmuskeln Extensoren- oder Flexorenarbeit leisten und zwar im Stehen oder im Sitzen! Schalten wir statt des Hebels die Metallsohle ein, welche Lederriemen trägt, so können wir halbliegend mit dem Fusse Streckarbeit oder Beugearbeit verrichten! — Vermittelst dieser Apparatconstruction lässt sich die gleiche (mechanische) Arbeitslast im Stehen, Sitzen oder Liegen mit Extensoren- oder mit Flexoren-Musculatur arbeiten.

Zur Feststellung der zeitlichen Dauer der Arbeitsleistung und der darauf folgenden Entwickelung der BD-Curve benutzen wir eine Secundenuhr, — die sogenannte „Rennuhr“.

Wir haben nun eine Reihe von herzgesunden und herzkranken Individuen nach den oben entwickelten Untersuchungsprincipien functionell geprüft und die Resultate, soweit sie Interesse bieten, in der Tabelle zusammengestellt. Wir ersehen aus ihr die Grösse und Form der geleisteten Arbeit, die Gestaltung der BD-Curve und deren zeitliche Dauer! Wir ersehen ferner aus der Tabelle, wie durch wiederholtes Arbeiten desselben Arbeitsanspruches die BD-Schwankung beinflusst wird, — wir ersehen ferner aus derselben, wir trotz gleicher Arbeitsleistung im Stehen und im Liegen die BD-Schwankungen verschieden gestaltet werden und wie schliesslich Beugung und Streckung mit den Armmuskeln, anderseits Beugung und Streckung der Beinmuskeln verschiedene Resultate geben können oder geben müssen!

Wir haben ferner die unmittelbare Pulsbeschleunigung am Ende der Arbeit und die Pulsfrequenz nach Ablauf der BD-Curve notirt.

Aus diesen Untersuchungen ergiebt sich von Neuem, dass die von Gräupner bereits 1902 aufgestellten Beziehungen zwischen Muskelarbeit und Funktionszustand des Herz-Gefässapparates vorhanden sind und mit relativ leichter Untersuchungstechnik nachgewiesen werden können. Im Einzelnen können wir folgende gesetzmässige Beziehungen zwischen Grösse der Arbeitsleistung und der dadurch hervorgerufenen Herz-Gefässarbeit aufstellen (cf. Tabelle).

1. Mässige Arbeitsansprüche bei kräftigen Individuen führen überhaupt keine Veränderung des BD nach beendeter Arbeit herbei; doch müssen wir beachten, dass unter pathologischen Bedingungen die Schwankungen des BD erst nach $^1/_2$ Minute beginnen können (cf. Fall).

2. Eine weitere Steigerung der Arbeitsansprüche bewirkt, dass BD unmittelbar nach der Arbeit höher steht, jedoch mehr minder rasch zur Norm zurückkehrt. Durch Wiederholung derselben Arbeit („Contraversuch“) kann bewirkt werden, dass BD weniger hoch ansteigt, und rascher zur Norm zurückkehrt („Uebung“). Eventuell stellt sich in Folge der Uebung das Verhalten sub. 1 ein. — Andererseits kann der Contraversuch bewirken, dass die BD-Schwankung länger andauert nnd eine Form

zeigt, die wir sub. 3 beschreiben und die uns zeigt, dass das Arbeitsmaass bereits „anstrengend“ auf Herz-Gefässarbeit zurückwirkt.

3. Wird der Arbeitsanspruch weiter gesteigert, so finden wir nach der Arbeit unmittelbar eine Senkung des BD. Jedoch steigt BD rasch über die Norm und fällt dann erst zur Norm zurück! — Wiederholung derselben Arbeit (Contraversuch) kann aus dieser vorliegenden Form des BD-Verhaltens wiederum die sub 2 geschilderte Schwankung herbeiführen.

Wenn indessen das Arbeitmaass bereits die Sufficienz des Herzmuskels zu überschreiten droht, dann tritt bei Wiederholung derselben Arbeit ein weiteres Sinken des BD ein, — es dauert alsdann länger, ehe BD sich hebt, die Norm überschreitet und zur Norm zurückkehrt. So lange ein Ueberschreiten der Norm statt findet, sprechen wir von functioneller Insufficienz, denn das Anwachsen des BD über die Norm im Zustand der Körperruhe nach beendeter Arbeit beweist uns ja, dass nur functionelle Momente während der Arbeitsanstrengung den BD zur Senkung gebracht haben können, denn wie sollte anders der BD nach der Arbeit gesetzmässig über die Norm steigen? Die functionelle Insufficienz ist also dadurch charakterisirt, dass der primären Senkung des BD eine secundäre Erhebung über die Norm („secundäre Steigerung“) unter allen Umständen folgen muss. Die functionelle Insufficienz kann also nur hervorgerufen sein durch functionelle Aenderungen in der Gefässarbeit resp. durch Gefässwiderstände und sie tritt, wie die Tabelle lehrt, bei desto kleinerer Arbeit ein, je schwächer das Myocard, weil natürlich bereits die einfache Verschiebung der Blutmasse in die Haut-Muskelgefässe, die durch die Muskelarbeit hervorgerufen ist, als „Gefässwiderstand“ zurückwirkt. Wir werden diese Frage bald näher besprechen, doch müssen wir jetzt schon hervorheben, dass durch „Uebung“, die auf das Vasomotorencentrum wirkt, die Grösse der Gefässwiderstände herabgesetzt werden kann (cf. p. 115).

4. Je geringer die Myocardleistung, d. h. je geringer das Schlagvolumen ist, das der Herzmuskel auf Grund constitutioneller Anlage oder auf Grund pathologischer Veränderungen auswerfen kann, desto schleppender steigt BD nach einer gewissen Arbeitsleistung zur Norm an; — von einem Ueberschreiten derselben kann ja keine Rede sein, denn das Myocard ist ja zu schwach, ein grosses Schlagvolumen auszuwerfen. Wiederholung desselben Arbeitsanspruches führt zu einer weiteren Verschlechterung der Circulation, denn die Uebung kann nur zu grosse Gefässwiderstände reguliren, jedoch kein schwaches Myocard unmittelbar kräftigen!

5. Complicirte Verhältnisse des BD stellen sich ein, sobald die Arbeitsanstrengung zur Dyspnoe führt. Die Dyspnoe ruft durch Reizung des Vasomotorencentrum in Folge von CO_2-Ueberladung eine BD-Steigerung hervor, welche nach beendeter Arbeit plötzlich abfällt und in Senkung übergeht. — Aus der Senkung des BD entwickelt sich das sub 4 geschilderte Verhalten.

Auf Grund dieser verschiedenen Entwickelungsbedingungen der BD-

Curven nach beendeter Arbeit sind wir befähigt, die Leistungsfähigkeit des Myocard und den Functionszustand der Gefässe zu erkennen, indem wir die Grösse der geleisteten Arbeit in Verhältniss bringen zu einer der sub 1—5 genannten BD-Variationen. Wir müssen zunächst eingedenk bleiben, dass der Organismus desto mehr O braucht, je grösser das in der Zeiteinheit geleistete Arbeitsmaass ist, wir müssen uns klar legen, wie gross die Gefässwiderstände sind, die durch eine bestimmte Arbeitsform als solche hervorgerufen sind, wir müssen alsdann die Zeitdauer der BD-Senkung, — die secundäre Steigerung des BD, die Uebungsfähigkeit des Vasomotorenapparates, die Schnelligkeit, mit der die Gesammtcurve abläuft, zusammen betrachten, um ein objectives und vergleichbares Urtheil über die Grösse der Herz-Gefässleistung zu erhalten, — je grösser die geleistete Arbeit und je geringer die BD-Schwankung ist, desto leistungsfähiger das Herz!

Wir führen nunmehr die oben geschilderten Variationen des BD auf die physiologischen und pathologischen Circulationsvorgänge zurück, die sich während der Dauer dosirter Muskelarbeit und nach Beendigung derselben abspielen, zurück; wie uns dünkt, reichen die physiologischen Kenntnisse und die pathologischen Erfahrungen aus, um alle diese BD-Schwankungen auf die entsprechenden Aenderungen der Herz-Gefässarbeit zurückzuführen.

Beim Beginne der Muskelarbeit und während derselben strömt das Blut aus dem Körperinneren in das Haut-Muskelgebiet über, während das Körperinnere relativ blutleer wird. Uebereinstimmend weisen Tigerstedt, Zuntz und Frey auf diese Aenderung der Blutvertheilung hin.

„Bei körperlicher Arbeit tritt eine Erweiterung der Haut-Muskelgefässe ein: gleichzeitig wird das Gefässgebiet innerhalb des Bereichs des N. splanchnicus verengt und dies, wie es scheint, in einem höheren Grade als dies der Gefässerweiterung in der Haut und in den Muskeln entspricht. In Folge dessen steigt der Blutdruck in der Regel, wenn auch nicht immer, an (Tigerstedt's Kreislaufsphysiologie).

Ebenso vertreten Zuntz und Tangl[1]) diese Anschauungen. „Wahrscheinlich geht mit der Erweiterung der Muskelgefässe eine Contraction der Arterien im Bereich des N. splanchnicus einher und wohl auch der muskelarmen Wandungen der Portalvene."

Frey[2]) sagt: „Man muss nach den vorliegenden Beobachtungen erwarten, dass (sc. bei körperlicher Arbeit) ein rascher Blutstrom in die Haut und in die Muskeln des Körpers stattfindet. Derselbe wäre aber unmöglich, wenn nicht andere, nicht direct betheiligte Gebiete sich in Vasoconstriction befänden, sodass der grösste Theil der Blutmenge nach den thätigen Organen geworfen werden kann. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass das in relativer Anämie befindliche Gebiet in den Unterleibsorganen zu suchen ist."

Nach vollendeter Arbeit muss das Blut naturgemäss aus den erweiterten Muskelgefässen in das Körperinnere zurückströmen; es muss

1) Tangl u. Zuntz, Ueber die Einwirkung von Muskelarbeit auf den Blutdruck.

2) Frey, Untersuchung des Pulses. 1902. S. 225.

sich im Ruhezustand des Körpers das Gleichgewicht zwischen der Blutmasse im Inneren und Körperoberfläche wiederherstellen. Dieser Ausgleich, diese Rückkehr zur „Norm" wird selbstverständlich desto rascher erfolgen, je grösser das Schlagvolumen des Herzens ist und je rascher die Widerstände in der Peripherie sich ausgleichen und je rascher das Splanchnicus-Gebiet die rückströmende Blutmasse aufnehmen kann. In der That sehen wir bei unseren Fällen 1. und 2., wie schnell bei gesunden Individuen der Ausgleich sich vollzieht. — Die geringe BD-Steigerung unmittelbar nach Beendigung der Arbeit ist im Wesentlichen auf die erhöhte Blutmenge zu beziehen, welche im Haut-Muskelgebiet sich befindet, und auf die Vasomotorenspannung; je rascher dieselbe in das Körperinnere abströmt, desto eher tritt der Normaldruck ein. Das Auftreten des Normaldruckes ist also der Ausdruck dafür, dass die Blutmasse im Körper gleichmässig vertheilt ist, dass eine Verschiebung der Blutmassen nicht mehr statt hat.

Bei ansteigender Arbeit finden wir, dass zwar der BD über dem Normaldruck steht, aber blitzartig noch höher steigt, um dann erst in typischer Weise zur Norm abzufallen. Oder es steht der BD nach beendeter Arbeit unter der Norm, steigt mehr oder weniger rasch über die hinaus, um dann erst zur Norm einzufallen!

Diese primäre Erniedrigung des BD ist wohl auf einen activen Entspannungsvorgang der Gefässe zu beziehen, der unter dem Einfluss des N. depressor steht. Der N. depressor endet nach Köster und Tschermak in der Aorta selbst, und diese Autoren führten den directen Beweis, dass Steigerung des Aortendrucks eine Erregung des N. depressor und zwar unabhängig vom Einfluss des Herzens erzeugt. — Zu dem nämlichen Resultat gelangten auch Hirsch und Stadler[1]), welche der Aorta die Bedeutung eines Windkessels zuschreiben, der die Aufgabe hat, das während der Systole aus dem Herzen geworfene Blut aufzuspeichern und zu vertheilen. Als wesentliche Function des Depressors erscheint es, eine Ueberdehnung des Windkessels zu verhüten, den Abfluss des Blutes aus der Aorta auch bei hohem Blutdruck zu regeln und dadurch mittelbar das Herz zu entlasten[2]).

Halten wir diese von den Physiologen festgestellte Bedeutung des Depressor-Reizes fest, so wird uns zunächst klar, warum auch bei leistungsfähigem Herzen die Entspannung der Haut- und Muskelarterien eintritt und eine Senkung des BD erfolgt. Es tritt eben Depressor-Reiz ein, sobald das Schlagvolumen in Folge der grösseren Arbeitsanforderung anwächst und eine gewisse Grösse erreicht, die natürlich sehr verschieden ist. Andererseits hört der Depressor-Reiz auf, wenn die Muskelarbeit beendet ist und das Aortenblut sich wieder in das Splanchnicus-Gebiet ergiessen kann — es spannt sich wieder das Vasomotorensystem im Haut-Muskelgebiet und BD steigt plötzlich hoch an, um rasch zur Norm abzusinken, weil das Gleichgewicht der Blutmasse zwischen Körperober-

1) Experimentelle Unters. des N. depressor. Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 81. S. 383.

2) Citirt nach Heinz, Experim. Pathologie. S. 731.

fläche und Körperinnerem wiederhergestellt ist. Es ist demgemäss der Eintritt der secundären Steigerung stets der Ausdruck dafür, dass in dem Windkessel der Aorta Blut während der Arbeitsleistung aufgespeichert war, welches nunmehr sich in das geöffnete Splanchnicusgebiet ergiesst.

Die secundäre Steigerung vollzieht sich bei jungen Individuen sehr rasch; wenn jedoch die Elasticität der Gefässwände durch Arteriosklerose herabgesetzt ist, so tritt die secundäre Steigerung nur langsam ein und ebenso langsam senkt sich der BD zur Norm.

Wenn jedoch der Herzmuskel überhaupt kein grösseres Schlagvolumen austreiben kann (in pathologischen Fällen), so ist eine Aufspeicherung des Blutes in der Aorta unmöglich und daher kann auch eine secundäre Steigerung des BD nicht eintreten. Das sehen wir an unserem Falle IV. Es ist also möglich, auf Grund der functionellen Prüfung festzustellen, ob bei körperlicher Arbeitsleistung eine Aufspeicherung von Blut in der Aorta, resp. eine Vergrösserung der Circulationsarbeit stattfindet oder nicht.

Unter pathologischen Bedingungen kann das Herz in Folge der Myocardschwäche nur ein mässiges Schlagvolumen fördern. In solchen Fällen wird auch nach beendigter Arbeit, selbst wenn Spannung der Vasomotoren eintritt, keine plötzliche BD-Steigerung eintreten können; denn die Arterien sind nur wenig gefüllt, weil das Blut in den Lungen und im Venensystem staut. Erst allmählich kehrt das Blut in das arterielle Strombett zurück; daher finden wir hier nur ein allmähliches Ansteigen des BD zur Norm und die secundäre Steigerung muss ausbleiben.

Bisher hatten wir im Wesentlichen vorausgesetzt, dass bei Körperarbeit zwar die Blutmasse aus dem Körperinnern an die Körperoberfläche übergeführt wird, dass jedoch der Herzmuskel das hydrostatische Gleichgewicht zwischen arteriellem und venösem System aufrecht erhält. Nun giebt es zahlreiche klinische Thatsachen, welche beweisen, dass selbst bei anscheinend herzgesunden Leuten, wie bei Soldaten, nach grossen körperlichen Anstrengungen Stauungen im venösen Gebiet, speciell Leberschwellungen, Stauungserscheinungen in den Nieren etc. gefunden werden. Wie weit der Herzmuskel selbst bei solcher körperlicher Anstrengung functionell geschwächt wird, bildet ein häufig discutirtes Thema (Schott, Moritz, de la Camp); an und für sich ist leicht verständlich, dass bei Körperarbeit im rechten Herzen eine grössere Blutmenge zuströmt, die es durch das Lungensystem durchtreibt, es steigen also die Gefässwiderstände in der Lunge an. Vermag der rechte Herzmuskel diese Widerstände nicht zu überwinden, so wird Stauung im Lungensystem (Dyspnoe, Lungenstarre) eintreten und dem linken Herzen wird weniger Blut zuströmen. Es wird der „Füllungsdruck" des linken Ventrikels sinken und sein Schlagvolumen muss kleiner werden. Demgemäss wird nach beendeter Arbeit, selbst wenn die Widerstände im Lungensystem sinken, dem linken Herzen auch nur ein mittleres Blutquantum zuströmen können, eine Aufspeicherung von Blut in der Aorta kann also nicht stattfinden und die oben geschilderte Depressor-Erregung muss ausbleiben. Demgemäss dürfen wir bei Insufficienz der rechten Herzkammer keine

secundäre Steigerung erwarten. Dieselbe bleibt aber natürlich gleichfalls aus, wenn die linke Herzkammer oder beide insufficient sind.

Doch selbst vorausgesetzt, dass beide Kammern sufficient sind, d. h. in der Zeiteinheit dasselbe Schlagvolumen völlig entleeren, so muss doch die linke Kammer von einer bestimmten Höhe des Aortendrucks ab ein geringeres Schlagvolumen entleeren und die functionelle Insufficienz eintreten. Uebereinstimmend bekunden nämlich Roy und Adami[1]), Johannson und Tigerstedt[2]), sowie Basch's Schüler Kauders und Grossmann, dass bei geänderter Blutvertheilung im Körper, wenn das arterielle Gebiet durch Splanchnicus-Reizung oder durch Aortenunterbindung räumlich eingeengt wird, dass alsdann der Herzmuskel nur innerhalb gewisser Grenzen ein grösseres Schlagvolumen auswerfen kann. Bei hoch angestiegenem Aortendruck sinkt nämlich die Grösse des Schlagvolumens, weil der Herzmuskel seine Contractionskraft in der Ueberwindung des Aortendrucks zum grössten Theil verzehrt. Johannson und Tigerstedt haben die Grösse des Schlagvolumens bei ansteigendem Aortendruck plethysmographisch bestimmt und mit ziemlicher Sicherheit feststellen können, dass bei einem Widerstand von gewisser Höhe das Herz weniger Blut als bei einem geringeren Widerstand auswirft.

Nach O. Frank's[3]) Versuchen am ausgeschnittenen Kaltblüterherzen ist die Grösse der Auswurfsmenge abhängig von der zuströmenden Blutmenge („Füllungsdruck"), es steigt mit zunehmendem Füllungsdruck die Grösse des Schlagvolumens an, wenn auch nicht in gleichem Maasse; dagegen sinkt die Auswurfsmenge bei steigender Belastung (= ansteigendem Aortendruck) und es steigt an bei sinkender Belastung (= sinkendem Aortendruck).

Auf Grund aller dieser Feststellungen müssen wir folgern, dass von einer gewissen Höhe der Aortendrucksteigerung ab zwar das Schlagvolumen des Herzmuskels sinkt, dass das Herz jedoch nach beendeter Arbeit, sobald der Aortendruck sinkt, sein Schlagvolumen vergrössert. Je grösser jedoch das Schlagvolumen, desto eher findet der Ausgleich der verschobenen Blutmassen statt, desto eher muss der BD zur Norm zurückkehren, als Ausdruck dessen, dass die Druckdifferenzen im arteriellen und venösen System ausgeglichen sind.

Bei allen unsern Untersuchungen stellt sich der „Normaldruck" mit grösster Sicherheit ein. Es bildet die Einstellung des Normaldrucks die Basis der functionellen Untersuchung. Normaldruck tritt ein, um es noch einmal zu betonen, sobald nach absolvirter Arbeit alle hämostatischen Verschiebungen der Blutmasse ausgeglichen sind.

Gewöhnlich werden wir finden, dass bei Einstellung des Normaldrucks auch Pulsverlangsamung zu constatiren ist und dass die Pulsbeschaffenheit günstiger geworden ist; es führt ja die functionelle Prüfung

1) British med. Journ. 1888.

2) Conf. Tigerstedt, Kreislaufsphysiologie. S. 340f.

3) Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 32.

aus, in welcher Formel S bekanntlich die Grösse des Schlagvolumens und W die Grösse der Gefässwiderstände bedeutet. Wenn nun in dieser Formel W sinkt — das, was wir bei der functionellen Untersuchung so häufig sehen —, so muss S, d. h. die Grösse des Schlagvolumens, ansteigen, ohne dass das Product HA sich ändert. Wir sprechen alsdann von einer Verbesserung der Herzarbeit, bedingt durch die Regulirung der Gefässwiderstände. — Es kann jedoch auch die Myocardleistung primär grösser werden und es wächst HA alsdann in sich an, — dann muss S in sich grösser werden, während W unverändert bleibt — alsdann sprechen wir von absoluter Erhöhung der Herzleistung.

Nachdem wir den Weg kennen gelernt haben, vermittelst der functionellen Untersuchung zu unterscheiden, ob eine Verbesserung der Herzthätigkeit durch eine Regulation der Gefässwiderstände oder durch unmittelbare Verbesserung der Myocardleistung eintritt, lag es für uns nah, die besondere Form der Rückwirkung der CO_2-Bäder auf das Herz zu prüfen. Es ist in den letzten Jahren wiederholt die Frage discutirt worden, ob die CO_2-Bäder durch Uebung des Herzmuskels (Schott) oder durch Uebung und Schonung im Sinne einer Herabsetzung der Herzfunction (A. Hoffmann) wirksam werden. Gräupner[1]) hatte dagegen bereits 1896 gezeigt, dass je nach Wahl der Temperatur des CO_2-Bades dasselbe zunächst „übend", dann jedoch überwiegend „schonend" oder „erholend" wirke, betonend, dass „Schonung" nur in dem Sinne zu verstehen sei, dass das Bad die Gefässwiderstände regulire, dass HA an und für sich gleich bleibe. Im Bade trete also eine Verbesserung der Herzthätigkeit ein, während eine absolute Steigerung der Herzkraft im Sinne der Digitaliswirkung gänzlich ausgeschlossen sei. Gräupner wies darauf hin, dass nur bei der primären Reizeinwirkung der kühlen Temperatur, die zur Verengerung der Hautmuskelgefässe führe, von „Uebung" des Bades gesprochen werden könne. Diese Art, die Wirkung der CO_2-Bäder aufzufassen, hat Bestätigung gefunden durch Strasburger, welcher seine Schlusse zog aus den Veränderungen des maximalen und des sogenannten diastolischen Druckes, die er bei Anwendung von CO_2-Bädern fand.

Es lag nun noch, mit Hülfe der von uns entwickelten Methode der functionellen Untersuchung des Herz-Gefässapparates die Wirksamkeit der CO_2-Bäder zu prüfen. Wir liessen zu diesem Zwecke von dem Bade von dem zu Behandelnden ein bestimmtes Arbeitsmaass 2 × resp. 3 × arbeiten, stellten fest, welches Verhalten der BD-Schwankung als Optimum sich einstellte und liessen alsdann den Untersuchen baden. Nach beendetem Bade, so lange die Nachwirkung des Bades bestand, liessen wir von Neuem dasselbe Arbeitsmaass leisten und bestimmten das BD-Verhalten. Wir fanden ausnahmslos, dass die BD-Schwankungen sich rascher vollzogen, dass die BD-Erregung sich niedriger bewegte und dass derselbe Normaldruck sich einstellte. Es stellte derselbe Normaldruck sich ein, um dies zu betonen, gleichgültig ob BD unmittelbar nach dem Bade

1) Dynamik der CO_2-Bäder-Wirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1896 und Störungen des Kreislaufs und ihre Behandlung. Berlin 1898.

gestiegen oder gefallen war; es kommt eben gar nicht darauf an, ob BD unmittelbar nach dem Bade steigt oder fällt, — das hängt von den verschiedensten Factoren ab, — entscheidend für die CO_2-Badwirkung ist die Thatsache, dass derselbe Normaldruck nach dem Bade bei der functionellen Untersuchung wie vor dem Bade sich einstellt. Es ist damit bewiesen, dass das CO_2-Bad regulirend auf den Gefässtonus einwirkt, dass jedoch eine Steigerung der absoluten Herzkraft nicht stattfindet.

Von einer „Uebungswirkung“ des Bades können wir nur insofern sprechen, als die Spannungs- und Entspannungsvorgänge im Hautmuskelgebiete und im Körperinneren, sowie die Vergrösserung des Schlagvolumens, das bei Erweiterung der Hautmuskelbahnen und bei Verengerung der Splanchnicus-Bahnen eintreten muss, — der Wechsel dieser sich verändernden Circulationsbedingungen als „bahnend“ oder „übend“ auf das Herzgefässsystem aufgefasst werden kann! von einer absoluten Erhöhung der Herzleistung, wie wir dieselbe bei Digitaliswirkuug sehen, kann jedoch keine Rede sein!

Wir müssen des Näheren auf die verschiedenen Formen der „Gefässwiderstände“ eingehen, die einen solchen ausserordentlichen Einfluss auf die Grösse der Herzleistung ausüben! Wir unterscheiden natürlich physiologische und pathologische Gefässwiderstände: Als physiologischer Gefässwiderstand wirkt zunächst die Grösse der gesammten Blutmasse, die in einem eingeengten Stromkreis circulirt und dadurch vermehrte Reibung bei vermehrter Schnelligkeit hervorbringt. Diese Widerstände sind beim gesunden Menschen sehr gering, so lange grosse Muskelgruppen arbeiten, deren arterielle Strombahnen im Verhältniss zur Grösse der Muskelsubstanz entwickelt sind, wie bei der Flexoren- oder Extensoren-Gruppe der Arme oder bei den Extensoren der Beine. Wir ersehen aus Fall II, was das menschliche Herz in der Zeiteinheit leisten kann, wenn das Myocard kräftig arbeitet und seinen Inhalt ohne besondere Widerstände in die Gefässbahnen der arbeitenden Musculatur hineinwirft. M. (Fall II) leistet mit den Armmuskeln am Zuntz'schen Ergometer in 13 Minuten 4800 mkg oder ca. 20000 mkg in einer Stunde — freilich tritt schon nach einer halben Stunde Ermüdung der Armmuskulatur ein, die die gänzliche Durchführung eines solchen Arbeitsversuches verhindert.

Gefässwiderstände treten im hohen Maasse ein, wenn wir mit kleineren Muskelgruppen, deren Querschnitt nur wenig Blut fassen kann, grosse Arbeit leisten sollen z. B. wenn wir mit der Flexorengruppe des Beines (M. semimembranosus und semitendinosus, M. gemelli) grosse Arbeit leisten sollen, die als solche vom Organismus gewöhnlich nicht verlangt wird, wenn wir z. B. rhythmisch einen Widerstand von $100 \times 6 \times {}^1/_2$ mkg überwinden lassen! Der Herzmuskel kann die zu grosser Arbeitsleistung nöthige Blutmenge in den engen Gefässbahnen nicht unterbringen; es entstehen daher „Wallungen“ in den benachbarten Gefässregionen; es wachsen die peripheren Widerstände, der BD steigt hoch an und das Herz wird im functionellen Sinne insufficient, während beim Arbeitenden subjectiv das Gefühl der Ermüdung immer stärker wird. Selbst unser kräftiger M. zeigt bei $100 \times 6 \times {}^1/_2$ mkg Flexorenarbeit der Beine (ab-

wechselnd) functionelle Insufficienz der Herzarbeit, weil eben die Gefässwiderstände in den engen Gefässbahnen der M. semimemb. und gemelli zu gross werden!

Physiologische Gefässwiderstände und zwar in der Lunge entstehen bei Durchführung solcher Arbeitsformen, die zur Compression des Thorax führen (cf. p. 142 u. 143). Wir haben uns, um diese Gefässwiderstände nachweisen zu können, der Extensorenarbeit des rechten oder linken Armes bedient.

Pathologische Gefässwiderstände entstehen unter den verschiedensten Bedingungen. Die häufigste Ursache bildet das Vitium an den verschiedenen Klappen oder die Combination mehrfacher Klappendefecte. Die Gefässwiderstände entstehen in den Herzkammern selbst, ferner in den Lungen; bei Aorteninsufficienz liegen die Gefässwiderstände z. Th. in den peripheren Arterien.

Eine wesentliche Rückwirkung auf die Herzthätigkeit übt die verminderte Elasticität der grösseren und kleineren Gefässe bei beginnender Arteriosclerose aus, wie unsere Beispiele zeigen.

Von pathologischen Gefässwiderständen müssen wir auch in allen Fällen sprechen, wenn eine gesteigerte Erregbarkeit des Herz-Gefässnervensystems vorhanden ist (cf. XII), oder wenn durch den Reiz irgend welcher toxischer Stoffwechselproducte das Gefässsystem abnorm gespannt wird wie bei chronischem Alkoholismus, bei harnsaurer Diathese, bei Diabetes mellitus, bei Bleiintoxication u. s.w. Aufgabe der functionellen Untersuchung muss es sein, festzustellen, wie weit bei diesen Processen durch dosirte Arbeit die Gefässspannung herabgesetzt und dadurch die schädliche Einwirkung toxischer Producte auf den Herzmuskel reducirt werden könnte. Hier eröffnet sich ein neues Gebiet klinisch-therapeutischer Untersuchungen, die uns zeigen können, wie weit durch dosirte Muskelarbeit abnorme Stoffwechselproducte oxydirt und pathologische Stoffwechseldiathesen im Beginne ihrer Entwickelung beeinflusst werden können. Besonders wichtig wäre die Feststellung, wie weit die Gefässwiderstände bei chronischer Nephritis durch Muskelarbeit gesteigert oder ev. herabgesetzt werden können, — letztere Annahme ist wenig wahrscheinlich! unsere Patientin zeigt bereits bei kleiner Arbeit trotz Herzhypertrophie functionelle Insufficienz.

Das Ergebniss unserer Untersuchungen fassen wir in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die Blutdruckmessung ermöglicht nur dann die Beurtheilung der Herzleistung, wenn die Messung unmittelbar nach beendeter Arbeit vorgenommen und fortgesetzt wird, bis der sogenannte „Normaldruck“ eintritt.

2. Nach vollendeter Arbeit finden wir gesetzmässige Variationen des Blutdrucks. Diese sind abhängig von der Grösse der geleisteten Arbeit, von der Grösse der Myocardleistung, von der Grösse der Gefässwiderstände und von der Uebung.

3. Es hängt die Grösse der Herzleistung ab in erster Linie von der Beschaffenheit des Myocard, in zweiter Linie von der Grösse der

Gefässwiderstände. Werden die Gefässwiderstände zu gross für das Myocard, so sprechen wir von „functioneller Insufficienz“, um anzudeuten, dass die Grösse der Function die Insufficienz herbeiführt, und dass die Insufficienz zunächst nicht bedingt ist durch Myocardschwäche. Die functionelle Insufficienz ist charakterisirt durch primäre Senkung, secundäres Ansteigen des BD über die Norm und Rückkehr zur Norm.

4. Ist jedoch primäre Myocardschwäche vorhanden, so sprechen wir von pathologischer Insufficienz. Diese ist charakterisirt durch primäre Senkung des BD unter die Norm, allmäliges Ansteigen zur Norm. Das Auftreten der pathologischen Insufficienz ist beweisend, dass das Myocard zum Mindesten durch die Grösse der geleisteten Arbeit und der dabei vorhandenen Gefässwiderstände „ermüdet“ ist, jedoch muss berücksichtigt werden, wie weit „Uebung“ die Grösse der Gefässwiderstände herabsetzen kann.

5. Vermittelst der von uns durchgeführten Untersuchungsmethodik lässt sich ein vergleichbares Urtheil über die Grösse der Herzleistung bei den einzelnen Individuen aufstellen.

6. Widerstandsgymnastik und Balneotherapie werden nur wirksam durch die Regulirung der Gefässwiderstände. Functionelle Untersuchung des Herzmuskels durch messbare Arbeit in der vorliegenden Form ist Widerstandsgymnastik.

Die functionelle Untersuchung des Herzmuskels vermittelst messbarer Arbeit bildet die Grundlage für die Beurtheilung der contractilen Kräfte des Herzmuskels. Es entfaltet der Herzmuskel das Maximum seiner contractilen Kräfte, wenn sämmtliche übrigen Grundeigenschaften des Herzmuskels wie Erregbarkeit, Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit gleichmässig abgestimmt sind und gleichmässig functioniren. Wie weit das Maximum der contractilen Kräfte herabgesetzt wird, wenn eine der genannten Grundeigenschaften functionell oder pathologisch beeinflusst wird, das bildet ein Studium für sich. Nur unter Berücksichtigung aller 4 Grundeigenschaften des Herzmuskels können wir über „Leistungsfähigkeit“ des Herzmuskels urtheilen (Kraus).

Die beigefügten Beispiele zeigen, wie weit die übliche klinische Untersuchungsmethode ergänzt und erweitert wird auf dem Wege der functionellen Untersuchung vermittelst messbarer Arbeit.

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
I.	X. Krankenwärter, 34 Jahre. fühlt sich gesund: blass und mager; objectiv: nihil.			
5. 12.	150 / 6 / 1/2 mkg Flexorenarbeit, abwechselnd mit rechtem und linkem Arm.	125—115—110—110—110. (1 1/2 Min.)	—	Normalblutdruck = 110 mm Hg.
	Contraversuch (Wiederholung derselben Arbeit).	115—110—110—110. (1 Min.)	—	do
	100 / 6 / 1/2 mkg Flexorenarbeit mit d. r. Arm allein.	130—115—110—110—110. (2 1/2 Min.)	115—72	do.
	100 / 6 / 1/2 mkg Extensorenarbeit mit d. rechten Arm.	130—135—115—112—110—110. (1 1/2 Min.)	110—72	do.
	Contraversuch.	122—122—112—110—110. (1 1/2 Min.)	72	Beim Ca.-V. BD-Steigerung weniger hoch als bei der ersten Arbeitsleistung.
	100 / 6 / 1/2 mkg Streckbewegung mit dem linken Bein, liegend.	112—112—109—110 u. s. w.	96—72	Bei Streckarbeit mit einem Bein im Liegen fast keine Beeinflussung des BD.
	50 / 6 / 1/2 mkg Beugearbeit mit dem linken Fuss, liegend.	100—102—106—110—110—110. (1 1/2 Min.)	—	50 × 6 × 1/2 mkg Beugearbeit mit d. Bein liegend führen bereits deutliche Insufficienz herbei.
	Contraversuch; nur 30 × 6 × 1/2 mkg, weil die Beugemusculatur ermüdet!	103—105—110—112—114—109—110—109. (1 1/2 Min.)	—	Deutliche functionelle Insufficienz (= primäre Senkung — secundäre Steigerung — Rückkehr z. Norm). Wir sehen, dass Beugearbeit mit dem Bein bereits einen beträchtlichen Gefässwiderstand setzt.
	100 × 6 × 1/2 mkg stehend, Flexorenarbeit des rechten Arms.	120—118—110—110—110. (1/2 Min.)	—	—
II.	M., 23 Jahre alt, klagt über Kopfschmerzen und Nackenschmerzen, war früher fleissiger Turner.			
16. 11.	30 × 6 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Arms.	145—145—140—130—130—130. (2 1/2 Min.)	102—96	—
	Contraversuch.	140—135—130—130—130.	95—90	—
	30 × 6 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	150—140—130—130. (2 1/2 Min.)	100—90	—
	Contraversuch.	135—135—130—130. (1 Min.)	—	Extensoren- u. Flexorenarbeit völlig gleich in ihrer Rückwirkung auf den BD nach eingetretener Uebung.
18. 11.	60 × 8 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	127—136—130—124—124—125. (2 1/2 Min.)	90—80	Functionelle Insufficienz (primäre Senkung — sekund. Steigerung, 136—130—124 Normaldruck).
	Contraversuch.	130—125—122—124. (2 1/2 Min.)	90—90	Einfluss der Uebung!

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
	2. Contraversuch, alsdann CO_2-Bad; nach dem Bade	130—125—122—122—121. (2 1/2 Min.)	94—80	—
18. 11.	60 × 8 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	123—120—119—120. (1 1/2 Min.)	—	Einfluss des CO_2-Bades; beschleunigtes Eintreten des Normaldrucks.
	Contraversuch.	120—118—120—120	—	—
22. 11.	Zuntz - Ergometer: 60 × 6 × 3 mkg = 1080 mkg mit beiden Armen.	Gärtner's Tonometer: 7—8 10 1/2—10—8 1/2—8 1/2—8. (3 Min.)	—	Functionelle Insufficienz.
	Contraversuch.	10 1/2—7—6 1/2—9—10—10—8 1/2—8 1/2—8 1/2. (3 Min.)	—	—
24. 11.	60 × 6 × 3 mkg = 1080 mkg Zuntzergometer.	125—120—120—118—115—115. (3 Min.)	—	—
	Contraversuch.	Gärtner's Tonometer: 10—11—12 1/2—12 1/2—10—10—10. (3 Min.)	—	Nach Gärtner functionelle Insufficienz, doch vergleiche Text S. 119.
25. 11.	75 × 6 × 3 mkg = 1350 mkg Zuntzergometer, mit beiden Armen.	125—120—118—115—115. (3 Min.)	100—88	—
	Contraversuch.	9 1/2—11—11 1/2—10—10—10. (3 Min.)	130—102	Nach Gärtner functionelle Insufficienz, indessen vergl. Text S. 119.
	2. Contraversuch.	120—118—115—115—115. (3 Min.)	135—100	—
27. 11.	100 × 6 × 3 mkg = 1800 mkg Zuntzergometer, mit beiden Armen in ca. 4 Minuten,	135—118—125—125—120—123—118—120—116. (4 Min.)	138—90	—
	alsdann CO_2-Bad! Nach dem Bade 100 × 6 × 3 mkg = 1800 mkg Zuntzergometer.	130—127—125—124—116—115—115—118. (3 1/2 Min.)	120—90	Wir sehen, wie ausserordentlich leistungsfähig das Cor ist; wir sehen ferner, wie das CO_2-Bad begünstigend auf den Ablauf der BD-Schwankungen wirkt.
	Contraversuch in ca. 4 Min.	125—125—120—118—115—115. (3 1/2 Min.)	120—90	
5. 12.	200 × 6 × 3 mkg = 3600 mkg Zuntzergometer, mit beiden Armen in 12 Minuten. (!!)	136—135—131—124—122—115—115—116. (3 Min.)	129—90—75	—
	Contraversuch.	118—124—133—126—119—119—120—115—116—117. (4 Min.)	—	Functionelle Insufficienz.
6. 12.	200 × 8 × 3 mkg = 4800 mkg Zuntzergometer, mit beiden Armen in 12 Minuten. (!!)	130—129—125—127—116—117—116. (3 Min.)	—	—
	Contraversuch.	123—122—120—119—119—118—116 (3 Min.)	—	—

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
	M. arbeitet 4800 mkg in 12 Min., ist nach 3 Min. befähigt, wieder 4800 mkg zu arbeiten, sodass M. in der Stunde ca. 20000 mkg arbeiten könnte, vorausgesetzt, dass die Armmusculatur nicht ermüdete. Indessen zeigte sich, nachdem der Normaldruck eingetreten war, dass der BD auf 104—105—100—107 herunterging, anscheinend bedingt durch die Ermüdung des Gefässtonus: nach einigen Minuten betrug der BD wieder 115—117—116.			
11. 11.	100 × 6 × $1/2$ mkg Flexorenarbeit im Liegen, abwechselnd mit beiden Beinen.	110—123—122—121—120 (2 Min.)—116—117—116 (in toto $3^1/_2$ Min.)	96—75	Die letzten Versuche beweisen, dass d. BD-Schwankung bedeutend weniger beeinflusst wird von der absoluten Grösse d. Muskelarbeit als von der Grösse d. Gefässwiderstände: functionelle Insufficienz.
	Contraversuch.	123—124—136—130—127—120—124—117—115—116. (4 Min.)	96—70	
	100 × 6 × $1/2$ mkg Extensorenarbeit des linken Armes.	121—120—122—120—115—115—116. (4 Min.)	80—72	—
III.	T., 15 Jahre alt, hat Morb. mac. Werlhofii überstanden (Senator'sche Klinik).			
19. 12.	50 × 6 × $1/2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes in sitzender Stellung.	122—122—120—118—104—104—104—108—108—108—108. ($3^1/_2$ Min.)	108—90	Atypische Senkung; vergl. Text S. 127.
	Contraversuch.	124—121—119—112—110—110—108—108. ($2^1/_2$ Min.)	120—95	—
	40 × 6 × $1/2$ mkg Extensorenarbeit des rechten Armes im Stehen (klagt üb Muskelermüdung).	132—132—128—126—125—115—113—110—109. ($2^3/_4$ Min.)	138—107	—
	Contraversuch.	136—138—135—123—120—115—115 (3 Min.)—115 ($3^1/_2$ Min.)—110—110—110. (4 Min.)	108—93	—
20. 12.	40 × 6 × $1/2$ mkg Extensorenarbeit des rechten Armes im Stehen in $1^1/_2$ Minuten.	BD tief gesunken, steigt auf 115—110—110—108. (3 Min. 10 Sec.)	135—108	Functionelle Insufficienz.
	Contraversuch in $1^1/_2$ Min.	115—118—120—115—110—110—110—110. (3 Min.)	121—110	do.
	Bei T. sind ausserordentlich leicht Stauungserscheinungen hervorzurufen; wir erhielten bei einer 2 Minuten dauernden, fortlaufenden Compression des Oberarms folgende scheinbare Blutdruckwerthe: 100—100—98—95—92—85—84—84—85 u. s. w.			
IV.	Y., 30 Jahre alt, Gewicht 94 kg, stets gesund gewesen, kein Potus. Objectiv: Verbreiterung des rechten Herzrandes bis zur Mitte des Brustbeins. Herztöne rein, ohne besond. Accentuation.			

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
10. 11.	30 × 6 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	130—125—125—135—135—135. ($2^1/_2$ Min.)	90—75	BD-Senkung ohne secundäre Steigerung; pathologische Insufficienz.
	Contraversuch.	140—125—125—130—135—135. (3 Min.)	—	do.
11. 11.	50 × 3 × 3 mkg = 450 mkg Zuntzergometer, mit beiden Armen.	130—120—130—130—135. (5 Min.)	108—104	do.
11. 11.	Contraversuch.	122—130—135—135—135. (5 Min.)	106—104	BD-Senkung ohne secundäre Steigerung; pathologische Insufficienz.
17. 11.	30 × 6 × $^1/_2$ mkg Extensorenarbeit mit dem rechten Arm.	150—165—170—170—160—150—150—150. (4 Min.)	90—68	Functionelle Insufficienz.
	Contraversuch.	155—170—170—160—150—150.	—	do.
	30 × 6 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit mit dem rechten Arm.	150—160—150—150. (2 Min.)	—	Deutl. Unterschied zwischen Flexoren- und Extensorenarbeit, da der Normaldruck sich bereits bei ersterer nach 2 Min., bei letzterer erst nach 4 Min. einstellt.
	Contraversuch.	150—160—150—150—150. (2 Min.)	—	
4. 12.	30 × 6 × 3 mkg = 540 mkg Zuntzergometer mit beiden Armen.	Gärtner's Tonometer: 9—8—9—10—10—9—9. (5 Min.)	—	Functionelle Insufficienz.
	Contraversuch.	Riva-Rocci 118—118—115—120—120—116—116—114. (5 Min.)	—	do. Man sieht hier deutlich, dass Gärtner's Tonometer und Riva-Rocci's Sphygmomanometer parallel gehen.

Es wurden absichtlich Stauungserscheinungen hervorgerufen, dadurch, dass während der ganzen BD-Messung die Luft aus dem System nicht abgelassen wurde. Man ersieht aus den folgenden Zahlen, wie die Stauung scheinbar die Pulswelle erniedrigt, doch beobachtet man dabei rhythmisches Schwanken des BD, Traube-Heryng'sche Wellen:

115—118—105—105—115—115—110—110—103—103—100—100—95—90—90.

Da jedoch die Möglichkeit vorliegen konnte, das bei Y. durch die Grösse der Muskelarbeit eine Beeinflussung des localen Gefässtonus in der Armmusculatur herbeigeführt sein konnte, so legten wir die Manschette am rechten Oberarm an und liessen mit dem rechten Arm arbeiten:

Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz	Erläuterungen
50 × 6 × $^1/_2$ mkg Gräupner's Ergometer. Flexoren-Arbeit d. rechten Armes. Manschette am rechten Oberarm.	79—80—80—92—95—100—110—112.	—	—
Contraversuch.	75—75—90—95—98—95—102—104.	—	—

Wir hätten also pathologische Insufficienz ohne Dyspnoe und ohne jede Cor-Erregung. Dass diese Annahme irrig ist, ergiebt sich daraus, dass wir dieselbe Arbeit zum dritten Male arbeiten liessen, jedoch legten wir die Manschette am linken, nicht arbeitenden Arme an und erhielten nunmehr:

Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz	Erläuterungen
50 × 6 × $^1/_2$ mkg Gräupner's Ergometer. Manschette am linken Oberarm; arbeitender rechter Arm.	120—115—112—115—115 (!!)	—	—

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
V.	Schr., Tischler, 46 Jahre alt; vor 2 Jahren Influenza, klagt über Kurzathmigkeit bei der Arbeit. Befund: Leichte Kyphoscoliose bei gedrungenem Körperbau. Starke Tympanie des Abdomens. Cor nach rechts bis zum rechten Brustbeinrand verbreitert. 2. Pulmonalton wenig accentuirt. Emphysema pulm.			
27. 11.	30 × 3 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	128—132—126—120—120—120—115—110—110. (3 Min.)	126—114	Leichte functionelle Insufficienz bei leichter Arbeit, da das rechte Herz gegen die Widerstände in den Lungen anzukämpfen hat (Kyphoscoliose, Emphysem; Tympanie des Abdomens).
	Contraversuch,	122—126—120—120—115—110—110. (3 Min.)	126—114	
	alsdann CO_2-Bad, 32 $^1/_2$ °C 15 Min.; hierauf			
	30 × 3 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	125—123—122—110—110—110. (2 Min.)	105—90	Wir sehen deutlich den Einfluss des CO_2-Bades.
29. 11.	30 × 5 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	125—125—118—110—110—110. (2 $^1/_2$ Min.)	115—100	—
	Contraversuch,	128—132—135—120—120—120—116—110—110—112. (3 Min.)	—	—
	alsdann CO_2-Bad; hierauf			
	30 × 5 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	128—125—125—120—115—110—110—108—110. (2 Min.)	—	Wiederum zeigt sich deutlich der Einfluss des Bades auf die Regulirung der Gefässwiderstände.
30. 11.	30 × 5 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	125—125—119—115—114—110—109. (3 Min.)	120—105	—
	Contraversuch.	121—118—115—110—110—112. (3 $^1/_2$ Min.)	110—95	—
	30 × 6 × $^1/_2$ mkg.	119—117—116—109—108—117. (3 $^1/_2$ Min.)	112—95	Offenbar Steigerung d. Herzleistung durch Regulirung der Gefässwiderstände.
	30 × 6 × $^1/_2$ mkg.	Gärtner's Tonometer: 10 $^1/_2$—11 $^1/_2$—11 $^1/_2$—12 $^1/_2$—12 $^1/_2$—9—9—9. (3 Min.)	—	—
1. 12.	30 × 6 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	130—120—115—112—109—110. (3 Min.)	—	—

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
1. 12.		alsdann: 110—110—105—105—105—105*)—108—110—110—110.	—	Flache Athmung? *) Athmet auf Aufforderung wie gewöhnlich.
	20 × 4 × 3 mkg Zuntzergometer in 1 Min.	150—150—140—135—120—115—110—105—110—110. (4 Min.)	125—100	—
	Contraversuch.	120—130—120—120—110—114—110—110. (4 1/2 Min.)	132—117	Es tritt beim Contraversuch functionelle Insufficienz ein! Ausserdem sehen wir am Schluss der BD-Schwankung rhythmische Senkungen (Traube-Heryng?). (110—105—106—103—110—108 u. ff.
	Messung am hochgehobenen Arm.	110—110.	—	—
	Messung am abwärts gerichteten Arm.	125—125—125.	—	—
	20 × 4 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Beines im Liegen.	125—120—120—115—118—115—115. (3 Min.)	120—99	Die relativ kleine Arbeit der Beinflexoren wird trotz subjectiver Ermüdung ohne besondere Gefässwiderstände geleistet.
	Contraversuch.	118—115—115—112—110—110. (2 1/2 Min.)	120—108	—
	2. Contraversuch,	120—115—114—110—110. (2 1/2 Min.)	—	—
	alsdann CO_2-Bad, 32° C, 15 Min.: darnach 20 × 4 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Beines.	120—120—115—110—110—108. (2 Min.)	—	Einfluss des Bades!
6. 12.	30 × 6 × 1/2 mkg liegend Extensorenarbeit.	122—115—114—112—100—110. (2 Min.)	102—98	—
	30 × 6 × 1/2 mkg stehend Extensorenarbeit d. rechten Armes.	124—122—117—116—115—115 dauernd. (2 Min.)	120—115	Normaldruck anscheinend zu hoch (Cor-Erregung!).
	Contraversuch.	110—114—116—120—120—110—110. (1 3/4 Min.)	110—100	Functionelle Insufficienz.
7. 12.	30 × 6 × 1/2 mkg stehend Flexorenarbeit des rechten Armes.	125—124—115—115—110—108—110—110—110. (2 Min.)	104—94	—
	Contraversuch,	117—115—116—115—109—108—110—110. (2 Min.)	112—100	—

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
	darnach CO_2-Bad, 32° C, 15 Min.; hierauf 30 × 6 × 1/2 mkg stehend Flexorenarbeit.	120—120—120—110—110. (1 1/2 Min.)	115—90	—
8. 12.	40 × 6 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	130—124—120—123—114—112—114—114. (2 1/2 Min.)	104—98	—
	Contraversuch.	135—131—120—119—114—112—114. (2 1/2 Min.)	126—96	—
	2. Contraversuch.	119—118—115—113—109—110—110—110. (2 Min.)	120—96	Uebung!
18. 12.	45 × 6 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	130—128—125—125—115—118—114—116—115. (2 1/2 Min.)	118—100	—
	Contraversuch.	130—135—130—128—125—126—125—125—118—115—116. (4 Min.)	126—114	Verlangsamtes Eintreten des Normaldrucks in Folge Steigerung der Gefässwiderstände in der Lunge!
VI.	Str., 36 J. alt (Senator's Poliklinik). Vor 2 J. Lues, seit 15. Sept. 1905 allerlei Druck- u. Spannungsgefühle in der Herzgegend. Keine Compensationsstörungen. Obj. Bef.: Systol. u. diastol. Geräusch an der Aorta, ebenso an den ander. Klappen Geräusche! Sichtb. Carotidenpuls! Keine wesentl. Vergrösserung der Herzdämpf. Pulswelle klein, ist nicht celer zu nennen.			
8. 12.	20 × 3 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes	116—115—112—114. (2 1/4 Min.)	72—72	BD anscheinend nicht verändert.
	Contraversuch.	115—115—125—120—119—112—110—110. (2 Min.)	73—70	Beim Contravers. tritt funct. Insuffic. ein, bedingt durch die Gefässwiderstände an den lädirten Klappen.
	30 × 5 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	112—112—110—116—116—120—122 (2 Min.)—115—112—112—110. (3 Min. in toto.)	88—76	Functionelle Insuffic., durch Uebung nicht zu beeinflussen. Auffallend, wie lange es dauert, bis secundäre Steigerung eintritt.
	Contraversuch.	110—108—114—122—120—115—112—112. (3 Min.)	80—76	

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
9. 12.	40 × 6 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	110—110—108—106—108—115—115—125 (4 Min.)—120—120—116—115—114. (5 Min. in toto.)	84—72	Functionelle Insufficienz, auffallend, wie spät secundäre Steigerung u. Normaldruck eintritt: Verdacht auf Arteriosklerose der Gefässe trotz des geringen Blutdrucks.
	Contraversuch.	115—114—116—114—112—120—120 (4 Min.)—119—120—114—114—114. (6 Min.)	80—72	
	2. Contraversuch.	112—112—105—116—116—119—121—125—120—115—116. (5 Min.)	—	Functionelle Insufficienz; BD kehrt etwas rascher zur Norm zurück; anscheinend geringe Beeinflussung der Gefässwiderstände durch Uebung.
	40 × 6 × 1/2 mkg Extensorenarbeit im Liegen mit dem rechten Bein.	123 1 Min.—117—128—123—112—118—118—115—113—114. (in toto 4 Min.)	75—66	—
	Contraversuch.	101—99—100—100—100-100—102—102-106—108—102—102—106—108. (5 Min.) Nach weiteren 8 Min. steigt BD auf 114—114—114.	85—75	Beim Contraversuch gänzliche Insufficienz der Herzleistung; offenbar schwere Myocardläsion; nach 13 Min. erst Einstellung des Normalblutdrucks. Pat. wird unter Jodtherapie gestellt.
	Pat. nimmt seit 3 Tagen Jodkali (7/200, 3 × tägl. 1 Essl.).			
12. 12.	40 × 6 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	130—130—137—130—130—130. (2 Min.)	80—75	Auffallende Besserung der Coraffection. Es sei hingewiesen, dass d. Manschette zu lose angelegt wurde, daher die BD-Werthe im absoluten Sinne zu hoch.
	Contraversuch.	135—135—130—129—130—130. (2 Min.)	75—72	
	2. Contraversuch.	125—124—125—129—131—128—128—129. (2 1/2 Min.)	80—72	Es tritt nun wieder funct. Insufficienz ein, doch welch' ein Unterschied des Gesammtresultates gegenüber dem 8. 12. (!)
	60 × 6 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	138—137—140—140—136—128. (2 1/2 Min.)	84—75	—
	Contraversuch.	132—130—130—126—128—124—125. (2 1/2 Min.)	72—72	—
	60 × 6 × 1/2 mkg Flexoren-Arbeit mit beiden Armen abwechselnd.	138—137—136—130—128—129—129. (2 Min.)	84—72	—

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
14. 12.	60 × 6 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	115—115—112—115—117—115—110—110—110—(4 $^1/_2$ Min.)	96—88	—
	100 × 6 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	110—123—120—115—113—115—115 (3 Min.)—110—110—110. (in toto 4 Min.)	—	Wir ersehen, dass das Cor sich unter der Jodtherapie wesentlich gebessert hat. Die funct. Prüfung ergiebt, dass die Gefässwiderstände an den Corklappen durchaus nicht gross sind, dass also die Klappendefecte nicht bedeutend sein können, dass dagegen das Myocard selbst durch den luetischen Process angegriffen ist.
	Contraversuch.	110—110—125—126 (1 $^1/_2$ Min.)—114—116—114—112—110. (3 $^1/_2$ Min. in toto.)	96—88	
	Wir fanden Gelegenheit, Str. nach 3 Wochen von neuem zu untersuchen; er hatte Jod nur unregelmässig gebraucht und hat wieder Herzbeschwerden.			
8. 1. 1906	100 × 6 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	105—95—90—100—103—105—102. (4 Min.)	90—84	Wiederum die Widerstandskraft des Cor gebrochen: Ermüdung des Cor durch die Grösse der Circulationsarbeit.
	Contraversuch.	125—125 abfallend auf 80—85—100—105—104. (4 $^1/_2$ Min.)	—	
	100 × 6 × $^1/_2$ mkg Extensorenarbeit des rechten Beines im Liegen.	115—112—110—114—113—114.	—	Unterschied der Rückwirkung d. Gefässwiderstände auf d. Cor bei Extensorenarbeit d. oberen u. unter. Extremität.
	75 × 6 × $^1/_2$ mkg Extensorenarbeit des rechten Armes im Stehen.	100—90—85—104—105—108—103—104 u.s.w. (ca. 3 Min.)	108—102	Patholog. Insufficienz, bedingt durch Myocardschwäche.
8. 1.	Contraversuch.	70—85—100—105—106—109—105—105 u. s. w. (4 Min.)	108—102	Pathologische Insufficienz, bedingt durch Myocardschwäche.
VII.	Musiker S., 53 Jahre, soll in diesem Jahre Gelenkrheumatismus gehabt haben, klagt über Steifigkeitsgefühle und Kurzathmigkeit. Obj. Befund: Cor hypertrophicum, erste Töne dumpf, zweite Töne accentuirt.			
15. 12.	50 × 4 × $^1/_2$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	100—100—100—rasch aufsteigend auf 160—160—150—150—150. (3 Min.)	100—68	Starke Senkung des BD mit nachfolgender function. Insufficienz, bedingt durch grosse Gefässwiderstände.
	Contraversuch.	115—130—140 (1 Min.)—150—155—150—150 (2 $^1/_2$ Min. in toto.)	90—65	Die Grösse der Gefässwiderstände setzt anscheinend eine vorübergehende Ermüdung des Herzens, sodass eine pathologische Insufficienz eintritt.

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
	50 × 4 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	80—80—80—100 (1 1/2 Min.)—130—130—150. (5 Min.)	—68	Die Extensorenarbeit der ober. Extremität setzt wie stets grössere Gefässwiderstände und trotzdem das Auftreten der functionellen Insufficienz beim Contraversuch.
	Contraversuch.	100—100—140—155—160—180!—200!—160—160—155. (5 Min.)	—	
	50 × 4 × 1/2 mkg Extensorenbewegung des rechten Beines im Liegen.	120—180—200—150—150—150. (3 Min.)	—	Functionelle Insufficienz bei leichtester Arbeitsform.
	Contraversuch.	130—140—180—200—150—150. (2 1/2 Min.)	—	Ausbleiben jeglich. Uebung; offenbar starke Arteriosklerose in den Gefässen!
18. 12.	50 × 5 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	185—180—173—150—155—150. (2 Min.)	85—70	Welch' ein Unterschied des BD-Verhaltens am 18. und 15. 12.
	100 × 5 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	180 abfallend auf 90!—100 (1 1/2 Min.)—150—150—150. (3 Min.)	—	Nach primärer Steigerung durch Dyspnoe starker Abfall des BD.
	CO_2-Bad, 32 1/2° C, 15 Min.	<<<		
	100 × 5 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	90 (1 Min.)—140—180!—160—150—150. (3 Min.)	—	Einfluss des CO_2-Bades gekennzeichnet durch d. Auftreten d. secundären Steigerung. (Funct. Insufficienz), d. h. das CO_2-Bad hat die Gefässwiderstände herabgesetzt; Ermüdung d. Herzens durch die Grösse d. Gefässwiderstände nicht mehr vorhanden.
	Contraversuch, jedoch nur 75 × 5 × 1/2 mkg.	90 (1 Min.)—140—160!—150. (2 Min.)	—	
20. 12.	100 × 6 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	80 (4 1/2 Min.)—125—130—140—150—150. (3 Min.)	76—72	—
	Contraversuch.	85 (4 1/2 Min.)—125—145—145—150.	—72	—
	CO_2-Bad, 32 1/2° C, 15 Min.	<<<		
	100 × 6 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	110—125—150—160—145—148—148. (2 1/2 Min.)	—	Einfluss des Bades: gekennzeichnet durch das Auftreten der secundären Steigerung.
	Contraversuch.	120—155—160—150—148—150. (2 1/2 Min.)	—	Das Resultat der vorliegenden Functionsprüfung ist belehrend für die Rückwirkung der Gefässwiderstände auf das Cor.
VIII.	W., 64 Jahre, Metalldrücker, klagt über Schwindel, Schlaflosigkeit etc.; früher mässig. Alkoholiker. Obj. Befund: Hypertrophie d. linken Herzens, starke Accentuation d. 2. Aortentons. Urin nihil.			

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
2. 12.	30 × 4 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	198—195—178—190—170—180—190—180??	124—114	Starke Beeinflussung der Psyche, fürchtete die ihm unbekannte Untersuchungsmethode; daher nach kleiner Arbeitsleistung regelloses BD-Verhalten.
	Contraversuch.	155—165—175—150—150—150. (2 Min.)	126—108	Functionelle Insufficienz.
	30 × 6 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	165—185—180—180—170—150—155—150. (3 Min.)	136—108	do.
	Contraversuch.	180—180—170—155—150—150—(3 Min.)	120—108	Geringe Uebungsfähigkeit.
9. 12.	30 × 6 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	190—180—175—176—180—175—180. (3 1/2 Min.)	130—105	—
	Contraversuch.	180—178—163—164—160—163. (2 1/2 Min.)	115—100	—
	2. Contraversuch.	165—165—160—155—160—160. (2 Min.)	110—95	Gesammtresultat: Offenbar starke Arteriosklerose der peripheren Gefässe u. hochgradige psychische Erregbarkeit, die den BD höher hält, als dem Maasse der Gefässwiderstände entspricht (conf. die letzten Arbeitsversuche). Das Cor. als solches ist für 30 × 6 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des r. Armes völlig sufficient. — Pat. entzog sich weiterer Untersuchung.
IX.	M. (Senator'sche Klinik), Holzarbeiter, 35 Jahre alt, klagt seit mehreren Jahren über Blutabgang per anum und Schwäche. Obj. Befund: Verbreiterung der Herzdämpfung über die Mitte des Brustbeins. Systol. Geräusch im 2. Intercostalraum links; Accentuation d. 2. Pulmonaltons, will wieder seine Arbeit aufnehmen.			
19. 12.	30 × 3 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	135—135—138—130—130—130. (2 M.)	—	—
	Contraversuch.	128—128—133—138—136—130—128—130. (2 1/2 Min.)	—	Contraversuch beweist: functionelle Insufficienz bei recht kleiner Arbeit.

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
19. 12.	30 × 5 × $^{1}/_{2}$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	125—140—140—135—136—130—130. ($2^{1}/_{2}$ Min.)	126—99	Functionelle Insufficienz, bedingt durch Gefässwiderstände, die durch Uebung nur wenig beeinflusst werden! Myocardbetheiligung?
	Contraversuch.	128—130—132—134—138—125—125—125. ($2^{1}/_{4}$ Min.)	114—96	
	50 × 6 × $^{1}/_{2}$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes	Pulsdruck nicht messbar, dann rasch (1 Min.) ansteigend: 100—135—135—130—130—126—126—126. ($2^{1}/_{2}$ Min.)	118—96	Offenbar sehr beträchtliche Gefässwiderstände, die rasch anwachsen! Myocard anscheinend nicht betheiligt!
	Contraversuch.	Pulsdruck nicht messbar. (4 Min.) 100—135!—135—130—130—126—126—126. ($2^{1}/_{2}$ Min.)	114—96	Die Contraversuche beweisen das Vorhandensein sehr grosser Gefässwiderstände, die durch Uebung sehr wenig zu beeinflussen sind. Das Myocard ist im Wesentlichen intakt, da im BD-Verhalten eine kleine Besserung offenbar geworden ist.
	2. Contraversuch.	Pulsdruck nicht messbar. 4 Min. 105—110—132—132—126—129—126. ($2^{1}/_{3}$ Min.)	120—90	
20. 12.	50 × 6 × $^{1}/_{2}$ mkg Extensorenarbeit mit dem rechten Arm, die den Thorax zum Teil feststellt!	Pulswelle nicht zu fühlen. <<<<(1 M.,) alsdann 110—120—145—145—147—148. (3 Min.)—130—128—126 ($3^{1}/_{2}$ M.), alsdann 115—120—120—115.	141—96	Gefässwiderstände bei Extensorenarbeit stärker und Auftreten von Dyspnoe — also Gefässwiderstände in den Lungen (!). Beim zweiten Contraversuch entschiedene Verbesserung der BD-Curve. — Myocard nicht betheiligt. Dagegen muss eine Mitralaffection vorhanden sein, welche die Gefässwiderstände in den Lungen hervorruft.
	Contraversuch.	Starke Dyspnoe, Pulsdruck nicht messbar, <<<($1^{1}/_{2}$ M.), rasch ansteigd. 150—130—130—125 (4 M.). alsdann 116—118—120.	147—96	
	2. Contraversuch.	Pulsdruck nicht messbar, (1 Min.) 120—125—138—136—124—126 4 Min.—120—118—120—120.	130—96	
	50 × 6 × $^{1}/_{2}$ mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	110—116—120—125—120—115—115. (3 Min.)	104—90	Beträchtlicher Unterschied zwischen Extensoren- und Flexorenarbeit; einfache, functionelle Insufficienz, die rasch abläuft.
	50 × 6 × $^{1}/_{2}$ mkg Streckarbeit liegend mit dem rechten Bein (setzt die geringsten Gefässwiderstände).	115—115—118—115. ($^{1}/_{2}$ Min.)	93—87	Aus diesem Verhalten des BD ersehen wir deutlich, dass das Myocard nicht betheiligt ist, wenigstens dass keine gröbere Läsion vorliegt und dass demnach ein reines Vitium vorliegen muss, welches Gefässwiderstände in den Lungen hervorruft.
	Contraversuch.	125—120—118—118—118. ($^{1}/_{2}$ Min.)	100—90	

Datum und Versuchs-No.	Name, Befund, Grösse und Form des Arbeitsmaasses	Ablauf der Blutdruckcurve und Zeitdauer	Pulsfrequenz unmittelbar nach d. Arbeit u. beendeter BD-Messung	Erläuterungen
X.	P., 23 Jahre alt, vor 4 Jahren Chorea; schon damals war eine Mitralaffection constatirt worden, hat seitdem keine Beschwerden gehabt, sieht ein wenig schwächlich aus.			
10. 12.	30 × 4 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	110—104—102—104. (1 Min.)	84—64	—
	30 × 4 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	105—110—115—108—108—104—(104. 1 1/2 Min.)	—	Functionelle Insufficienz, die im Contraversuch durch Uebung sofort beeinflusst wird.
	Contraversuch.	112—108—108—104—104. (1 1/2 Min.)	84—64	
	30 × 4 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Beines im Liegen.	90—90—105—108—106—106—104. (3 Min.)	—	Functionelle Insufficienz, durch Uebung sofort beeinflusst.
	Contraversuch.	109—108—104—104.	—	—
XI.	Schn. (Station), Schaffner, Tabes, Aorteninsufficienz (Aneurysma); hält sich für dienstfähig.			
10. 12.	40 × 6 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	145—163—163—157—150—153—153. (3 Min.)	90—90	Functionelle Insufficienz.
	Contraversuch.	154—154—144—143—142. (3 Min.)	90—90	Uebung!
	2. Contraversuch.	145—143—144—136—134—135. (3 Min.)	90—90	Der „Normaldruck" wird niedriger durch Regulation der Gefässwiderstände, denn auch am folgenden Tage finden wir ohne Arbeit: 135—133—136 u. s. w.
XII.	Frl. W. (Station), chronische Nephritis, z. Z. ohne Oedeme. Obj. Befund: Cor hypertrophisch (erste Töne dumpf, 2. Aortenton accentuirt).			
	20 × 2 × 1/2 mkg Extensorenarbeit des rechten Armes.	139—138—140—140. (2 Min.)	105—93	—
	Contraversuch.	126—129—139—144—138—140. (2 1/2 Min.)	109—108	Functionelle Insufficienz.
	20 × 3 × 1/2 mkg Flexorenarbeit des rechten Armes.	145—135—135—138.	—	—
	Contraversuch.	145—140—141—135—135.	—	—

X.

Unorganische oder organische Eisenpräparate.

Experimentelle Untersuchungen

von

H. P. T. Oerum.

(Hierzu Tafel III.)

Die Anzahl der Versuche über die Resorptionsverhältnisse des Eisens in den Organismen sind legio, und man ist fast dem Leser eine Entschuldigung schuldig, wenn man wieder diese Frage zu erneuerter Untersuchung hervornimmt.

Die moderne Therapie lehrt uns, dass Eisen die Chlorose heilen kann, bei der perniciösen Anämie aber ohne Wirkung ist. Die Wirkungsart des Eisens kennen wir fast nicht und sind nur auf Hypothesen verwiesen. Man ist darüber einig geworden oder jedenfalls muss es als erwiesen betrachtet werden, dass die medicamentell zugeführten Eisenverbindungen resorbirt werden und sich in der Leber, der Milz etc. ablagern, während gleichzeitig eine anwesende Anämie gebessert oder geheilt wird.

Sehr mangelhaft ist es erklärt, ob es wirklich das eingegebene Eisen sei, das zur Hämoglobinbildung gebraucht wird, und nicht im Organismus aufgespartes Eisen, dagegen kann es als widerlegt erachtet werden, dass das Eisen nur die Eisenverbindungen der Nahrung vor Decomposition schützt, da Mangan und Wismuth nicht eine ähnliche Wirkung wie das Eisen haben.

Ebenfalls ist die Frage, ob unorganische oder organische Verbindungen am leichtesten im Organismus zurückgehalten werden, noch völlig unentschieden.

Was die erste Frage betrifft, muss die Versuchsanordnung eine solche sein, dass die Thiere eine Zeit lang mit verschiedenen Eisenpräparaten gefüttert werden, und nach einer Zwischenzeit zur Ader gelassen werden, wenn aller Ueberschuss an Eisen aus dem Blute verschwunden ist. Nur auf diese Weise vermeidet man, dass das Eisen nur als ein Stimulans für die Hämoglobinbildung wirken sollte.

Woltering[1]) hat in einer etwas verschiedenen Absicht ähnliche Versuche mit einem unorganischen Eisensalz angestellt und mit dem Unter-

---

1) Zeitschrift f. physiologische Chemie. Bd. 21. 1895. S. 186.

schiede, dass er auch unmittelbar vor und nach dem Aderlass Eisensalze gab. Diese Versuche mussten mit der erwähnten Modification wiederholt werden, und es war auch nothwendig, dieselben mit verschiedenen Eisenpräparaten auszuführen. Die Frage, ob unorganische oder organische Eisenverbindungen am leichtesten im Organismus zurückgehalten werden, kann meiner Meinung nach gar nicht beantwortet werden, ohne dass die Grösse des Thieres bei der Fütterung mit dem Präparate berücksichtigt wird.

Die Fütterung mit Eisenverbindungen muss im Ganzen genommen bei allen Thierversuchen mit derselben Eisenmenge pro Kilo Thier unternommen werden, indem ein kleines Thier natürlich viel schneller das Hämoglobin seiner Blutmenge von einem niedrigeren bis zu einem höheren Procente als ein grösseres Thier erhöht, sei es, dass das Eisen als Stimulans wirkt oder direct in Hämoglobin umgebildet wird.

Da die Historik so wohlgekannt ist oder mit Leichtigkeit in jedem Handbuche nachgesehen werden kann, werde ich sie übergehen und nur die für das Verständniss erforderlichen Punkte berühren.

Man hat das Eisen des Organismus in Organeisen, Reserveeisen und circulirendes Eisen eingetheilt. Organeisen ist das in der Zelle selbst befindliche Eisen und nimmt an den Functionen derselben z. B. Hämoglobinbildung theil. Reserveeisen ist die Menge Eisen, die augenblicklich magasinirt ist, um bei günstiger Gelegenheit in die Circulation hinüber zu gehen und in Organeisen umgebildet zu werden. Zu dieser Gruppe gehört das Eisen in der Milz, der Leber und im Knochenmarke. Circulirendes Eisen findet sich in dem Blutserum und in der Lymphe und wird nach der Resorption aus dem Darmkanale von Zelle zu Zelle herumgeführt, um entweder als Organeisen oder Reserveeisen abgelagert zu werden oder möglicherweise durch die Nieren oder den Darm ausgeschieden zu werden.

Vermehrung des circulirenden Eisens kann durch vergrösserte Zuführung von Eisen oder Entschwinden von Organeisen oder Verminderung des Reserveeisens stattfinden. Verminderung des circulirenden Eisens findet durch vergrösserte Ausscheidung durch Darm und Niere, durch vergrösserte Ablagerung von Reserveeisen oder vermehrte Bildung von Organeisen statt.

Um zu zeigen, dass das Eisen überhaupt sich resorbiren lässt, hat man folgende Methoden angewendet:

1. Die Bestimmung der Eisenzufuhr und -Ausgabe; aber bei diesen Versuchen handelt es sich nur um kleine Verschiedenheiten, und eine vermehrte Ausscheidung von Eisen mit dem Stuhlgang schliesst nicht eine Resorption aus.

2. Die Untersuchung des Harns; man fand aber nur bei organischen Präparaten eine vermehrte Eisenmenge im Harne, und dagegen kann man einwenden, dass die Assimilation dann schlecht gewesen ist, wie auch eine Resorption sehr wohl stattfinden kann, wenn auch nichts ausgeschieden wird.

3. Bestimmung der Eisenmenge der Organe nach Fütterung mit dem Eisenpräparate, Versuche, welche durch den Befund einer vermehrten Eisen-

menge absolut für Resorption sprechen, wenn die Nahrung nicht gleichzeitig Eisenverbindungen enthalten hat.

4. Vermehrung der Hämoglobinmenge nach Füttern mit Eisensalzen, nachdem der Organismus im voraus seines Reserveeisens beraubt war.

Wenn ein Eisenpräparat resorbirt worden ist, werden wir im Folgenden zu beantworten suchen, ob es als 1. Organeisen, 2. Reserveeisen wirke.

Von Hypothesen werde ich die 3 berühmtesten erwähnen. Bunge meint, dass als Salz resorbirtes Eisen wieder ohne Nutzen für den Organismus ausgeschieden wird, Kobert, dass das Eisen von den entschwundenen Blutkörperchen als unbrauchbar ausgeschieden wird. Ich übergehe die älteren Theorien von Bunge und Kobert, die widerlegt sind. von Noorden nimmt an, dass das Eisen die blutbildenden Organe erreicht, aber nur als ein Stimulationsmittel der Blutbildung wirkt und nicht organisirt wird.

Die Unterscheidung zwischen unorganischen[1]) und organischen Eisenpräparaten[2]) hat einige Schwierigkeiten verursacht, indem sowohl unorganische als organische Eisenverbindungen mit Schwefelammonium und Ferrocyancalium eine Reaction geben, aber mit verschiedener Schnelligkeit.

Bunge unterscheidet zwischen organischen Präparaten auf einer Seite und unorganischen und Albuminatpräparaten auf der anderen Seite. Als Unterscheidungsreaction gebraucht er Salzsäure-Alcohol (10 Vol. 25proc. Salzsäure, 90 Vol. 96proc. Alcohol), der das Eisen der unorganischen Präparate und das der Albuminatpräparate auszieht, aber nicht das der organischen Präparate.

Macallum[3]) fand, dass dieses Trennungsmittel nicht hinlänglich war, gab aber an, dass eine 0,5proc. wässerige Hämatoxylinlösung mit unorganischen Eisenpräparaten eine blauschwarze Farbe ergab und mit organischen Präparaten keine Farbänderung.

Ich werde nun die organischen Eisenpräparate, welche nicht die Macallum'sche Reaction geben, erwähnen.

Ferratin ist in die Therapie von Marfori[4]) und Schmiedeberg[5]) eingeführt worden und ist die Eisenverbindung, die sich in der Leber und anderen thierischen Organen als Reserveeisen findet, und ist zugleich die Form von Eisen, die wir durch unsere Nahrung erhalten und die zur Hämoglobinbildung dient. Es wird künstlich dargestellt, entspricht aber völlig der in der Leber vorhandenen Eisenverbindung. Marfori hat in dem Schmiedeberg'schen Laboratorium erwiesen, dass Ferratin resorbirbar ist.

Klinische Versuche haben gezeigt, dass das Hämoglobin des Blutes

---

1) Nach dem allgemeinen Sprachgebrauche werden hierunter nicht allein die im klinischen Sinne unorganischen Salze, sondern auch die Salze der organischen Säuren gerechnet, deren Eisen als Schwefeleisen mit Schwefelammonium direct gefällt werden kann.

2) Unter organischer Eisenverbindung ist zu verstehen: a) Eisenalbuminat (albuminsaures Eisen), b) Ferrialbuminsäure (Ferratin), c) Hämoglobin und Hämatin.

3) Journal of Physiology. Vol. 22. 1898. p. 92.

4) Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 29. 1891. S. 212.

5) Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 33. 1894. S. 102.

und die Anzahl der Blutkörperchen bei Anämikern nach dem Gebrauche von Ferratin steigen.

Ein anderes rationelles Präparat ist Hämatogen, das von Bunge eingeführt worden ist. Das Hämatogen ist das Anfangsstadium des Hämoglobins im Hühnerei, dasselbe wird nicht durch den Magensaft gespalten. Es kann nach Versuchen an Mäusen von Socin[1]) resorbirt und assimilirt werden, es lässt sich aber leider nicht zu grösseren Versuchsreihen anwenden, weil es ausserordentlich theuer ist.

Die grösste Klasse der organischen Eisenpräparate stellen das Hämoglobin und die Derivate desselben dar. Es liegen sehr wenige Versuche mit diesen Präparaten vor, die wegen des reichlichen Materials zur Herstellung derselben recht billig hergestellt werden können.

Als einen Typus dieser Präparate habe ich das Finsen'sche Hämatin-Albumin gewählt, da ich früher klinisch-therapeutische Untersuchungen[2]) mit diesem Mittel angestellt habe, welche nach Verwendung des Mittels durch Hämoglobinbestimmung und Blutkörperchenzählung bei den Anämikern eine bedeutende Steigerung zeigten. Wie alle Versuche dieser Art beweisen solche Untersuchungen aber nur ein post hoc und nie ein propter hoc.

Eine jahrelange Verwendung hat gezeigt, dass dieses Mittel rein klinisch sich wie andere Eisenpräparate, die nach und nach aufgenommen werden und wieder vergessen werden, verhält.

In meinen Versuchen habe ich Ferratin und das Finsen'sche Hämatin-Albumin als organische Präparate nebst sulfas ferricus und lactas ferricus, als unorganische Präparate, die so vielfach in Pillen verwendet werden, benutzt.

Der Eiseninhalt dieser Präparate ist:

Ferratin.	7 pCt.
Hämatin-Albumin . . .	0,28 pCt.
Sulfas ferricus	20 pCt.
Lactas ferricus	20 „

Versuche.

Meine Versuche bestehen theils aus Kaninchen-, theils aus Hundeversuchen.

I. Kaninchenversuche.

Diese Versuche sollten theils die Wirkung der verschiedenen Präparate unter gleichen Bedingungen zeigen, theils die Frage, ob unorganische oder organische Eisenverbindungen sich am leichtesten im Organismus zurückhalten lassen, entscheiden.

Zu diesem Versuche verwendete ich 12 Kaninchen (der Versuch war ursprünglich auf 15 Kaninchen berechnet, 3 derselben starben aber in dem Vorbereitungsstadium des Versuches).

---

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 15. 1891. S. 93.
2) Zeitschrift für diätet. u. physikal. Therapie. Bd. 8. 1904. S. 243.

Vermittelst wiederholter Aderlässe suchte ich möglichst das Reserveeisen von den Organen zu entfernen.

Der Aderlass wurde auf folgende Weise unternommen: Vermittelst eines Tuches wird eine starke Compression der Leber bewirkt, und das Thier wird mit dem Kopfe herabhängend gehalten. Der Aderlass geschieht nun durch die Vena auricularis post. unter Compression des centralen Endes der Vena. Jedesmal wird dem Thiere $^1/_6$ der Blutmenge zur Ader gelassen (nach $^1/_{13}$ des Körpergewichtes berechnet), und dieser Aderlass wird 6 mal mit dem Zwischenraum einer Woche unternommen, wodurch also eine Menge Blut zur Ader gelassen wird, die ungefähr der Blutmenge des Thieres entsprach (in der Wirklichkeit war die entleerte Hämoglobinmenge etwas geringer als die ursprünglich totale Hämoglobinmenge, da das Blut immer verdünnter wurde).

Das Futter bestand aus abgerahmter Milch (600 oder 500 ccm, je nachdem das Gewicht über oder unter 2500 g war) und 250 oder 200 g Rüben. Als die Rüben verbraucht waren, wurden 125 oder 100 g Hafer gegeben. Nach dem Aderlass wurden 8 Kaninchen mit Eisenpräparaten gefüttert, so dass 2 und 2 dasselbe Präparat bekamen. Von allen Präparaten gab ich 0,02 g Eisen (Fe) pro Kilo täglich 24 Tage hindurch. 4 Kaninchen wurden als Controlthiere ausgenommen. Von diesen war Kaninchen 4 im Verlaufe von 14 Tagen zur Ader gelassen und so im Besitze fast seines ganzen Reserveeisens bei dem Schlusse des Aderlasses.

	Gewicht.	Eisenpräparat.	Dosis tägl.
Kaninchen I	2450 g	Hämatin-Alb. [1]	$17^3/_4$ g
„ II	2710 g	Hämatin-Alb. [1]	19,6 g
„ III	2660 g	Controle	
„ IV	2620 g	Controle	
„ V	2750 g	Ferratin	0,68 g
„ VI	2630 g	Ferratin	0,67 g
„ VII	2580 g	Lactas ferr.	0,26 g
„ VIII	2620 g	Lactas ferr.	0,26 g
„ IX	2900 g	Sulf. ferr.	0,29 g
„ X	2450 g	Sulf. ferr.	0,25 g
„ XI	1720 g	Controle	
„ XII	1800 g	Controle	

Ich bestimmte nun jeden 4ten Tag sowohl die Hämoglobinprocente, als die Anzahl der roten Blutkörperchen. Zur Hämoglobinbestimmung verwendete ich das Meisling'sche Colorimeter. Dieser Apparat findet sich in der Zeitschrift für analytische Chemie Bd. 43. S. 138 näher beschrieben und übertrifft das Fleischl-Miescher'sche Hämometer an Genauigkeit. Ausserdem habe ich täglich $2^1/_2$ Jahre lang damit Bestimmungen gemacht und dadurch etwas Uebung im Gebrauche desselben erworben. Jede Bestimmung ist die Durchschnittszahl von 5 Bestimmungen. Zur Zählung

1) Diese Thiere bekamen in dieser Periode keine Milch, sondern nur Wasser und bezw. 25 und 30 g Zucker; da 10 g von Hämatin-Albumin im Eiweissinhalt 300 g Milch entsprechen, so ist Hämatin-Albumin auch ein Nahrungsmittel.

der Blutkörperchen verwendete ich die Thoma-Zeiss'sche Methode und folgte den allgemeinen Regeln.

Bei den ganzen Versuchen habe ich dieselben Pipetten und denselben Zählapparat benutzt.

Ich füge bei eine Tabelle über das Gewicht der Thiere in diesem Theile des Versuches, die deutlich zeigt, dass die Gewichtvermehrung für alle Thiere beinahe gleich ist und besonders nicht grösser bei Kaninchen, welche mit organischen Präparaten gefüttert sind als bei denjenigen mit unorganischen Präparaten.

	1 Tag	6 Tage	12 Tage	18 Tage	24 Tage	Gewichtsvermehrung	Mittelzahl
Kaninchen I	2450	2330	2320	2350	2250	÷ 200	120
„ II	2710	2830	2980	—	3150	440	
„ III	2660	2620	2650	2720	2760	100	130
„ IV	2620	2440	2535	2820	2780	160	
„ V	2750	2750	2820	2800	2750	0	150
„ VI	2630	2670	2820	2920	2930	300	
„ VII	2580	2600	2650	2700	2750	170	170
„ VIII	2620	2420	—	stirbt	—	—	
„ IX	2900	3010	3085	3150	3300	400	265
„ X	2450	2560	2640	2770	2610	160	
„ XI	1720	1730	1910	2020	2030	310	340
„ XII	1800	1960	2080	2120	2170	370	

Statt Zahlen habe ich das Resultat der Hämoglobinbestimmung und der Zählung der Blutkörperchen in 3 Curven zusammengestellt.

Die Steigerung während der 24 tägigen Eisenfütterung war die Folgende:

Hämatin-Albumin	Kaninchen I[1])	12,07
	„ II	11,15
	Durchschnittszahl	11,61
Ferratin	Kaninchen V	9,65
	„ IV	7,39
	Durchschnittszahl	8,52
Unorganische Salze	Kaninchen VII	7,34
	„ IX	7,29
	„ X	8,86
	Durchschnittszahl	7,80
Bei den Controlthieren fanden sich .	Kaninchen III	6,64
	„ XI	7,00
	„ XII	5,39
	Durchschnittszahl	6,34
	Kaninchen IV	8,82

Hämatin-Albumin	Ferratin	Unorganische Salze	Controle
11,61	8,52	7,80	6,34

1) Man beachte, dass dieses Kaninchen Gewichtsverlust und nicht -vermehrung zeigte.

Sehr interessant ist die starke Steigerung des Kaninchens IV, die grösser als die Durchschnittszahl der unorganischen Salze ist und sich der Ferratinzahl nähert.

Nach Schmiedeberg soll das Hämoglobin aus einer in der Leber vorkommenden Verbindung gebildet werden, die dem künstlich hergestellten Ferratin ähnlich ist, was dieser Versuch hinsichtlich der Wirkung schön bestätigt.

Als das Resultat dieser Versuchsreihen kann ich feststellen, dass die Hämoglobinmenge am schnellsten beim Gebrauche von organischen Eisenverbindungen in einem eisenarmen Organismus restituirt wird, und dass von den geprüften Präparaten Hämatin-Albumin sich als das bequemste bewährte.

Nach 24tägiger Fütterung wurden die Thiere gleich getödtet, und es wurde nun die Eisenanalyse von Leber, Milz und Knochenmark angestellt.

Zu diesen Versuchen verwendete ich die Neumann'sche Säuregemisch-Veraschungsmethode[1]), die grosse Vorteile bei der Bestimmung kleiner Eisenmengen darbietet. Von der Lebersubstanz sind immer Doppelanalysen angestellt, aber nur ausnahmsweise von dem Knochenmark und von der Milz wegen der geringen Substanzmenge derselben.

Ich habe qualitative Eisenreaction mit Schwefelammonium mit dem Darm angestellt und fand Eisenreaction bei allen eisengefütterten Thieren, aber nicht bei den Controlthieren, dagegen gab die Lebersubstanz aller Thiere Eisenreaction, wenn auch oft nur eine schwache.

Stellen wir die Analysen zusammen, so finden wir:

Leber.

Hämatin-Albumin	0,0204
Ferratin	0,0187
Unorganische Salze	0,068 (0,081)[2])
Controle	0,0132

Knochenmark.

Hämatin-Albumin	0,120
Ferratin	0,017
Unorganische Salze	0,046 (0,048)
Controle	0,034

Milz.

Hämatin-Albumin	0,152
Ferratin	0,028
Unorganische Salze	0,037 (0,033)
Controle	0,040

Diese Zahlen bestätigen für alle Präparate eine Resorption, da die Eisenprocente der Leber bedeutend vermehrt sind, am meisten bei den unorganischen Salzen und am wenigsten bei dem Ferratin.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 37. 1902. S. 115.

2) No. VIII nicht mitgerechnet, da es an dem 12. Tage des Versuches starb.

Inwiefern diese Assimilation in der Leber von derselben Bedeutung für die zwei Gruppen von Präparaten ist, und die unorganischen Präparate wegen der grösseren Resorption und Assimilation am besten für den Organismus sind, diese Besprechung verschieben wir bis auf die Hundeversuche.

Was Knochenmark und Milz betrifft, so ist Hämatin-Albumin den anderen überlegen, und das Ferratin giebt Zahlen, die kleiner als die der unorganischen Salze sind und sogar die der Controlthiere.

Versuchsthier	Knochenmark	Milz	Leber	Fe-Präparate
Kaninchen I.	0,117	0,152	0,0224	Hämatin-Albumin.
„ II.	0,120	—	0,0184	Hämatin-Albumin.
„ III.	0,034	0,044	0,0143	Control.
„ IV.	0,048	0,0336	0,0129	Control.
„ V.	0,0172	0,0234	0,0218	Ferratin.
„ VI.	0,018	—	0,0156	Ferratin.
„ VII.	0,0698	0,0399	0,0331	Lact. ferr.
„ VIII.	0,0337	0,0475	0,032	Lact. ferr.
„ IX.	0,032	0,029	0,158	Sulf. ferr.
„ X.	0,0442	0,0313	0,0509	Sulf. ferr.
„ XI.	—	0,042	0,0125	Control.
„ XII.	0,0118	—	0,0132	Control.

Durch Füttern mit unorganischen Eisenpräparaten kann der Eisengehalt der Leber bedeutend vermehrt werden, es zeigen sich aber auch innerhalb dieser Gruppe bedeutende Variationen. Die Durchschnittszahl von Sulfas ferrosus war 0,105 pCt., während sie für Lactas ferrosus nur 0,033 pCt. war.

Sowohl unorganische als organische Eisenpräparate werden resorbirt, da der Eisengehalt der Leber in Vergleich mit Thieren bei derselben Nahrung ohne Eisenpräparate vermehrt wird. Die unorganischen werden meist von der Leber zurückgehalten, während eins der geprüften organischen Präparate, das Hämatin-Albumin, in dem Knochenmark und in der Milz zurückgehalten wird.

II. Hundeversuche.

Bei diesen Versuchen galt es zu constatiren, ob das Reserveeisen des Organismus, das nach dem Füttern mit unorganischen oder organischen Eisenpräparaten gefunden wurde, von demselben Werthe für die Bildung von Organeisen sei. Ein verschiedener Erfolg der zwei Gruppen in diesen Versuchen wird zugleich einen Einblick in die Frage über die Wirkungsart des Eisens geben.

Zu diesen Versuchen verwendete ich 10 Hunde, von denen 5 mit Eisenpräparaten, 3 ohne Eisenpräparate gefüttert wurden: alle diese 8 Hunde bekamen als Futter nur abgerahmte Milch, und ausserdem 2 Hunde gewöhnliche Hundenahrung (darunter Fleisch).

	Gewicht	Milch	Eisenpräparat
Hund I	8780 g	2,6 l	Hämatin-Albumin
„ II	9340 g	2,8 l	Sulf. ferr.
„ III	7200 g	2,2 l	Lactas ferr.
„ IV	16500 g	5,0 l	Hämatin-Albumin
„ V	20700 g	6,2 l	Ferratin
„ VI	11300 g	3,4 l	
„ VII	12000 g	3,6 l	
„ VIII	14660 g	4,5 l	

Bei allen wurden 0,250 g Eisen pro 10 kg gefüttert, welches der berechneten Eisenmenge des Organismus entspricht. Diese Dosis wurde 10mal wiederholt, also im Ganzen 2,5 g Eisen pro 10 kg.

Hund I	bekam pr. Dosis	78,4 g	Hämatin-Albumin
„ II	„ „ „	1,16 g	Sulfas ferricus
„ III	„ „ „	0,9 g	Lactas ferrosus
„ IV	„ „ „	148 g	Hämatin-Albumin
„ V	„ „ „	6,6 g	Ferratin

Da Hämatin-Albumin zugleich ein Nahrungsmittel ist, wurde die Ration der Hunde I und IV in 200 ccm Milch + 120 g Zucker bezw. in 600 ccm Milch + 220 g Zucker verändert.

10 Tage nach dem Abschlusse der Fütterung wurden die Hunde aus der Carotis vermittelst Morphinnarkose zur Ader gelassen. Es wurde $^1/_8$ der Blutmenge nach $^1/_{18}$ des Gewichtes des Körpers berechnet genommen. Hund VI starb einige Tage nach der Operation, Hund VII gleich nach der Operation, also 2 Hunde, die nur Milchfutter 21 Tage bekommen hatten.

Mit dem Blute des Aderlasses wurden doppelte Eisenbestimmungen nach der Neumann'schen Säuregemisch-Veraschungsmethode gemacht. Zu jeder Analyse wurden wenigstens 5 g Blut gebraucht.

Hund I	0,0535 pCt.
„ II	0,0529 „
„ III	0,0689 „
„ IV	0,0854 „
„ V	0,037 „
„ VI	0,078 „
„ VII	0,049 „
„ VIII	0,0785 „

Diese Zahlen zeigen keinen bemerkenswerthen Unterschied, besonders, wenn die ein wenig verschiedenen Hämoglobinprocente berücksichtigt werden, und berechtigen uns zu glauben, dass alles circulirende Eisen im Laufe von 10 Tagen dahin gelangt ist sich als Reserveeisen abzusetzen.

Nach dem Aderlass bestimmte ich das Hämoglobin und die Anzahl der roten Blutkörperchen vermittelst derselben Methoden wie in den Kaninchenversuchen.

Ich füge auch diese Resultate in graphischer Form bei (Taf. III).

Das Resultat dieser Versuche ist sehr deutlich, indem die Hämoglobinprocente bei allen 3 mit organischen Präparaten gefütterten

Hunden schon am 8. Tage in Steigerung begriffen sind, während dies erst am 28. Tage bei den mit unorganischen Präparaten gefütterten Thieren der Fall ist. Die ursprünglichen Hämoglobinprocente sind bei den ersten am .20.—24. Tage überschritten, während es bei den letzten erst der Fall am 32.—36. Tage ist.

Die Bildung der Blutkörperchen ist gleichmässig steigend bei beiden Gruppen, überschreitet aber schon am 24. Tage, was das Hämatin-Albumin betrifft, den Anfangswerth, was Ferratin angeht, am 28. Tage, dagegen bei den unorganischen Präparaten erst am 40. Tage.

Der mit Milch allein gefütterte Hund erwies eine Steigerung des Hämoglobins am 19. Tage, erreichte aber im Laufe von 40 Tagen, sowohl was das Hämoglobin als die rothen Blutkörper betrifft, nicht seinen ursprünglichen Werth und zeigte sogar eine Abnahme beider vom 36. bis zu dem 40. Tage.

Bei den zwei Hunden, die in der ganzen Versuchsperiode mit gewöhnlicher Hundenahrung gefüttert wurden, begann die Hämoglobinsteigerung am 19. Tage und überschritt den Anfangswerth zwischen dem 33.—40. Tag, die Blutkörperchen erreichten den Anfangswerth am 26. bis 33. Tage.

Diese Versuche zeigen einen sehr bedeutenden Unterschied zwischen organischen und unorganischen Präparaten, indem das Hämoglobin bei den organischen Präparaten seinen Anfangswerth überschritten hat, ehe eine Steigerung der Hämoglobinprocente bei den mit unorganischen Präparaten gefütterten Hunden entstanden ist.

Das in der Leber aufgespeicherte Reserveeisen, das wir in dem vorigen Versuche mit den Kaninchen fanden, muss also für den Organismus eine sehr verschiedene Bedeutung haben.

Die Versuche zeigen ausserdem das Verhältniss, dass die Steigerung bei den mit unorganischem Eisen gefütterten Thieren später als bei den Controllthieren auftritt, was sich kaum anders erklären lässt, als dass ein vorhergehendes Füttern mit unorganischem Eisen einen vergrösserten Eisenstoffwechsel hervorgerufen hat, wodurch das dem Organismus nützliche Reserveeisen in eine weniger nützliche Form umgesetzt worden ist.

Eisen kann sich in dem Organismus unter zwei Formen von Reserveeisen ablagern, eine Form entsteht bei Füttern mit organischem Eisen und vermag direct Hämoglobin zu bilden, die andere Form entsteht durch Füttern mit unorganischen Salzen und ist ohne Bedeutung fur die Hämoglobinbildung.

Schluss.

Die Frage über die Bildung des Hämoglobins aus unorganischem Eisen meint Kunkel[1]) beantwortet zu haben, da sich Hämoglobin unter Füttern mit Eisensalzen bildete, nachdem der Organismus vermittelst wiederholter Aderlässe eisenarm gemacht war. Doch scheint derselbe

1) Pflüger's Archiv. Bd. 61. 1895.

mir keinen Beweis geliefert zu haben, indem die eingegebene Nahrung Eisen in organischer Verbindung enthielt, und ich kann nur, was meine Versuche zu bestätigen scheinen, annehmen, dass unorganisches Eisen auf die blutbildenden Organe stimulirend wirkt, indem das Material der Hämoglobinbildung von dem Reserveeisen des Organismus oder den organischen Fe-Verbindungen genommen wird. Ich sehe einen Beweis dafür in meinen Kaninchenversuchen, indem die Eisenzahlen der Milz und des Knochenmarkes ungefähr dieselben für Controlthiere und für Thiere, die mit unorganischen Verbindungen gefüttert sind. Das unorganische Eisen wird nicht in der Milz und dem Knochenmark aufgehäuft, wo die Bildung der Blutbestandtheile vor sich geht, es kann aber den Eisenstoffwechsel in Bewegung setzen, welches in den Curven einen Ausschlag giebt, die eine grössere Steigerung für das unorganische Eisen als bei den Controlthieren zeigen.

Das Hämatin-Albumin, das, wie die Curven zeigen, die grösste Steigerung des Hämoglobins giebt, wird dagegen in hohem Grade im Knochenmark und in der Milz aufgehäuft.

Die Hundeversuche zeigen klar, eine wie geringe Bedeutung die colossale Aufhäufung von Eisen aus unorganischen Verbindungen in der Leber für den Organismus hat, und dieselbe muss als das Resultat der Function der Leber aufgefasst werden, die darin besteht, Giftstoffe zurückzuhalten oder dieselben unschädlich zu machen.

Ob organische Eisenverbindungen im Ganzen genommen resorbirt werden, ist Gegenstand des Zweifels gewesen, so hat Cloëtta[1]) wie auch F. Voit in älteren Versuchen eine Resorption von Hämoglobin und Hämatin nicht gefunden. Häusermann[2]) hat in einem einzelnen Versuche Assimilation gefunden.

Abderhalden[3]) hat im Laboratorium von Bunge nachgewiesen, dass die Eisenverbindungen der Nahrung, Hämoglobin und Hämatin nebst unorganischen Eisensalzen[4]) resorbirt werden, und er fand einen bedeutenden Unterschied der Hämoglobinbildung bei Fütterung mit Hämoglobin und Hämatin, indem das letzte dem ersten weit überlegen war, ohne dass er näher den Grund dafür angeben kann.

Es scheint jedenfalls keinem Zweifel zu unterliegen, dass man bei organischen Eisenpräparaten und vielleicht speciell bei Präparaten, die Eisen in der Form von Hämatin enthielten, eine bedeutende und schnelle Hämoglobinbildung erhalten kann, vergl. die Kaninchenversuche, wo die Nahrung die normale Nahrung der Kaninchen war, wie auch diese Präparate dem Organismus Reserveeisen geben, die ihm bei späteren Blutverlusten von Nutzen sein können.

Um näher die strengeren Indicationen der Verwendung von unorganischem oder organischem Eisen zu präcisiren, sind weitere Versuche

1) Archiv für exp. Path. u. Pharmacie. Bd. 37. 1896. S. 69.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 23. 1897. S. 565.

3) Zeitschrift für Biologie. Bd. 39. 1900. S. 193 u. 483.

4) Die Versuche mit unorganischen Eisenpräparaten sind nicht ganz einwandsfreie, die Dosis war so gross, dass ganz sicher eine Aetzwirkung stattgefunden hat.

nothwendig, die ich in einer nahen Zukunft ausführen zu können hoffe. Da innerhalb der Hauptgruppen ein gewisser Unterschied zu herrschen scheint, müssen, um die einzelnen Präparate näher zu schätzen, grosse Versuchsreihen ausgeführt werden.

Organisches Eisen kann direct das Hämoglobin bilden oder häuft sich in einer dem Organismus nützlichen Form von Reserveeisen auf, woraus Hämoglobin gebildet werden kann. Unorganisches Eisen stimulirt die Blutbildung, kann aber nicht direct Hämoglobin bilden und häuft sich wohl im Organismus auf, aber unter einer Form von Reserveeisen, das nicht Hämoglobin bilden kann.

XI.

Aus dem Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität Rostock.

Ueber das Verhalten des Schwefels zu Milch (und Milchpräparaten) sowie zur Schleimhaut des Magendarmkanales.

Von

Dr. med. **Hermann Brüning,**
Docent für Kinderheilkunde.

I. Theil.

Die Angaben de Rey-Pailhade's, dass alcoholisches Hefenextract, Eiereiweiss und thierische Organe (Muskel, Gehirn, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Hoden) aus fein vertheiltem Schwefel H_2S zu bilden vermögen und seine Annahme, dass diese H_2S-Bildung auf eine specifische, fermentative, zu den Reductasen gehörige Substanz, die er Philothion nannte, zurückgeführt werden müsse, wurden von Rösing unter Nasse's Leitung speciell für das Eierklar nachgeprüft und dabei festgestellt, dass in der That H_2S-Bildung selbst bei Anwesenheit gewisser Antiseptica stattfindet, dass aber dieser Process nur eine Nebenreaction ist, die neben einem Hydroxylirungsvorgang des betreffenden Eiweisses einhergeht, und dass von einer Fermentwirkung keine Rede sein kann. Auf Grund zahlreicher, hier nicht im Einzelnen zu besprechender Versuche, welche ergaben, dass durch Zusatz genügender Mengen von Neutralsalzen, durch Einwirkung oxydirender Mittel und durch Hitzecoagulation die H_2S-Bildung gehemmt wird, kommt Rösing vielmehr in Uebereinstimmung mit seinem Lehrer Nasse zu der Ansicht, dass es sich bei der H_2S-Bildung unter den angedeuteten Verhältnissen primär um eine Oxydation des Eiweisses handele derart, dass das Eiweiss sich durch Aufnahme eines Hydroxyls aus dem Wasser oxydire analog der Oxydation gewisser Aldehyde zu den entsprechenden Säuren. Die Versuche Rösing's wurden von Hausmann und Heffter aufgenommen und führten zu theilweise entgegengesetzten Resultaten. Die beiden Autoren fanden nämlich, dass das Vermögen, aus Schwefel H_2S zu bilden, durchaus nicht allen Eiweisskörpern zukommt, und zwar konnten sie feststellen, dass diese Fähigkeit den Globulinen des Eierklars und Blutserums, dem Fibrin, dem Serumalbumin und den Eiweisskörpern gewisser Secrete (Speichel, Magensaft, Galle) abgeht, dass sie durch Pepsinspaltung — nicht aber durch Kochen —

auch dem Ovalbumin verloren geht und endlich, dass Pepton (Witte), Hefenucleïn, Gelatine und käufliche Hemialbumose H_2S-Bildung vermissen lassen. In Anbetracht dieser Ergebnisse verwerfen Hausmann und Heffter nicht nur die Philothionhypothese de Rey-Pailhade's, sondern glauben auch die Annahme Nasse's und Rösing's dahin modificiren zu sollen, dass es sich bei der H_2S-Entwickelung aus S durch Eiweisskörper nicht um eine Aufnahme von O aus dem Wasser, sondern um ein Abspalten von labilen H-Atomen aus dem Eiweiss handele, welche mit dem S als H_2S entweichen.

Die geschilderten Untersuchungen wurden auch an den Eiweisskörpern der Milch vorgenommen und gaben, da die von den verschiedenen Autoren erhobenen Befunde keine einheitliche Auffassung des H_2S-bildenden Processes ermöglichten, die Veranlassung zu den später mitzutheilenden eigenen Studien, die von mir auf Anregung von Herrn Prof. Kobert angestellt wurden und naturgemäss für mich als Specialisten der Kinderheilkunde von Bedeutung sein mussten.

Schon Rösing spricht in seiner oben erwähnten Arbeit von einschlägigen Versuchen, die theils positiv, theils negativ ausfielen. Er fand u. a. Folgendes: frische, dem Euter unmittelbar entnommene Ziegenmilch gab mit S keine H_2S-Bildung, auch nicht beim Kochen. Ebenso verhielt sich das durch Labessenz oder verdünnte Essigsäure vorsichtig ausgefällte Caseïn der Kuhmilch. Die H_2S-Bildung ging im Uebrigen der Temperatur parallel und erfolgte am ausgiebigsten bei etwa 37° im Wasserbade.

Raudnitz will in der Kuhmilch eine vielleicht in allen andern Milcharten vorhandene „Reductase" nachgewiesen haben, die mit S H_2S erzeugt, bei Essigsäurefällung mit dem Kaseïn ausfällt, durch 0,3proc. Rhodankalium stark und durch 0,5proc. Formalin vollkommen gehemmt wird; gekochte Milch gab die Reactionen nicht.

Die Angaben von Raudnitz wurden von Heffter und Hausmann bezweifelt und nach anfänglichen wechselnden Ergebnissen dahin berichtigt, dass es sich bei der H_2S-Production durch die Milch ausschliesslich um Bacterienwirkung handele, da Milch und süsse Molke, mit Chloroform, Natr. salicyl. oder NaFl versetzt, jegliche H_2S-Bildung vermissen liessen, während in anderen Fällen d. h. da, wo es sich um nicht mit Antisepticis behandelte gewöhnliche Milch und Molke handelte, die H_2S-Reaction nach 24 Stunden oder später auftrat, durch Zusatz weniger Tropfen einer H_2S-entwickelnden Milch aber schon nach 2—3 Stunden hervorgerufen werden konnte.

Bei den eigenen, nunmehr ausführlicher zu besprechenden Untersuchungen galt es folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. nochmals nachzuprüfen, ob die Milch selbst oder ihr Keimgehalt die H_2S-Bildung aus zugesetztem S veranlasst;

2. die Wirkung einer grösseren Reihe von Desinficientien und des Abkochens der Milch auf die H_2S-Entwickelung zu prüfen;

3. die Beziehungen der H_2S-bildenden Substanz zu den Bestandtheilen der Milch zu eruiren und

4. die Nutzanwendung für die Vorgänge im kindlichen Magen-

darmkanal bei Behandlung der Kinder mit Kurella'schem Pulver zu ziehen.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass in Reagensgläsern die auf H_2S-Bildung zu prüfenden Substanzen mit fein vertheiltem S, gut umgeschüttelt, in Berührung gebracht wurden. Darauf wurde ein mit Bleizuckerlösung getränktes weisses Filtrirpapier, ohne mit der Flüssigkeit in Contact zu kommen, mittelst eines Wattebausches oben in das Reagensglas eingeklemmt und dieses in ein Wasserbad von 38°—40° gestellt. Nach 24 und 48 Stunden wurde das Resultat abgelesen und in vielen Fällen auch durch den typischen Geruch nach H_2S controllirt.

Als Schwefel diente in wenigen Fällen Sulfur praecip.; in weitaus der Mehrzahl wurde der zu verwendende Schwefel durch Einwirkung von Salzsäure auf das Natrium subsulfurosum der Apotheken d.h. aus Natriumthiosulfat selbst bereitet und nach Entfernung der schwefligen Säure durch wiederholtes Auswaschen das Pulver, welches nun geruchlos war, in destillirtem Wasser oder Toluol aufgenommen.

Was den Einfluss des Bacteriengehaltes der Milch auf die H_2S-Bildung anlangt, so kam es in erster Linie darauf an, zu controliren, wie sich möglichst frisch bzw. keimfrei gewonnene Milch gegenüber solcher Milch verhielt, die ohne besondere Vorsichtsmaassregeln gemolken und aufbewahrt worden war. Hier liess sich durch eine grössere Reihe von einschlägigen Versuchen übereinstimmend feststellen, dass, wie dies schon von Rösing für frisch gemolkene Ziegenmilch dargethan worden war, Menschen-, Kuh- und Ziegenmilch, direct nach ihrer keimfreien Gewinnung verwendet, weder im ungekochten noch im gekochten Zustande, weder mit noch ohne S-Zusatz auch nur eine Spur von H_2S-Bildung aufzuweisen hatte. Die 3 untersuchten, mikroskopisch einwandfreien Frauenmilchproben stammten von zwei Erstgebärenden aus der 6. und 10., sowie von einer Drittgebärenden aus der 5. Woche und verhielten sich negativ ebenso wie eine steril gewonnene Colostrumprobe vom 3. Tage post partum; dasselbe Verhalten zeigte die Biedert-Selter'sche Buttermilchconserve, sowie die Staudt'sche holländische Säuglingsnahrung. Somatose und Milchsomatose (Bayer u. Co., Elberfeld), Nutrose (Höchster Farbwerke), Sanatogen (Bauer u. Co.), Sanose und Riedel's Kraftnahrung gaben weder mit noch ohne Zusatz von S, weder gekocht noch ungekocht eine Spur von H_2S-Entwickelung. Boehringer's Lactoserve, Biedert's Ramogen, Nestle's condensirte Schweizermilch, Lahmann's vegetabilische Milch in sterilem destillirtem Wasser aufgenommen, bildeten mit S deutlich H_2S; die H_2S-Entwickelung konnte jedoch in diesen Fällen durch Kochen und Zusatz von Desinficientien verhindert werden. Odda und die üblichen Kindermehle (Theinhardt, Rademann, Kufeke, Muffler, Nestle, Tutewohl), sowie Opel's Nährzwieback gaben ohne S-Zusatz kein H_2S; mit S versetzt bildeten alle Präparate deutlich Schwefelwasserstoff, dessen Entwickelung durch zugefügte Desinficientien immer, durch kurzes Aufkochen nicht immer mit Sicherheit verhindert werden konnte. In durch Aetherzusatz entfetteter frischer Kuh-, Eselin- und Ziegenmilch gelang es nicht, H_2S-Bildung nachzuweisen. Auch rohe

Eselinmilch, vom Hellerhof in Dresden bezogen und nach ihrem Eintreffen 16 Stunden im Eisschrank aufbewahrt, gab ohne S-Zusatz keine, mit S jedoch intensive H_2S-Reaction.

Deuteten schon die an frischen Milchproben erhaltenen negativen Resultate mit einiger Wahrscheinlichkeit auf die Mitwirkung bacterieller Einflüsse bei der H_2S-Production aus zugefügtem S hin, so wurde dieselbe bestimmter durch die ebenfalls bei den Versuchen stets nachweisbare Thatsache, dass bei den eben genannten Milchsorten, falls sie einige Stunden alt und ohne besondere Cautelen gewonnen worden waren, durch Zusatz von S in allen Fällen eine mehr weniger intensive H_2S-Bildung erzielt werden konnte, die sich durch Schwärzung des Bleipapierstreifens sowie durch den charakteristischen Geruch zu erkennen gab, bei gleichaltrigen Proben derselben Milch ohne S jedoch constant vermisst wurde.

Die sichere Bestätigung unserer begründeten Vermuthung, dass es sich bei der H_2S-Entwickelung durch die Milch um Bacterienwirkung handele, konnte nur noch erbracht werden durch negatives Verhalten roher, durch Zusatz von Antisepticis keimfrei gemachter Milch und durch steril gemolkene, wirkungslos befundene, dann aber durch Bacterienüberimpfung wiederum wirksam gemachte Milchproben.

Was zunächst den Einfluss der Antiseptica anlangt, so wurden deren eine ganze Anzahl geprüft; dieselben zeigten ein sehr wechselndes Verhalten. Bei diesen Versuchen handelt es sich fast ausschliesslich um Kuhmilch und Kuhmilchfiltrate, nur selten konnte Ziegen- oder Frauenmilch, welche übrigens sich gleich verhielten, benutzt werden. Zusätze von 1—8 Tropfen Chloroform, 1—20 Tropfen Toluol, 1 proc. Uran. nitric., Fluornatrium $\overline{\text{aa}}$ und weniger, Thymol (erbsengrosses Stück!) auf je 10 ccm Milch vermochten die H_2S-Entwickelung nicht zu verhindern. Bei gleichzeitigem Hinzufügen von NaFl und von Toluol oder von einem der anderen genannten Desinficientien, ebenso bei Zufügen von 5 Tropfen 3 proc. Wasserstoffsuperoxyd, oder von 10 Tropfen 1 proc. Formalinlösung, oder von 0,01 proc. Sublimat, oder von 0,5 proc. Isoform, oder von 4—5 proc. Jodthion aber blieb die H_2S-Bildung aus. Dasselbe geschah natürlich bei Zusammenwirken der zuletzt erwähnten Mittel mit Toluol oder NaFl, wobei jedoch zu bemerken ist, dass Toluol und Thymolzusatz gleichzeitig nicht immer die H_2S-Bildung hemmte. Auch durch Schütteln von Kuh- und Eselinmilch mit gleicher Menge Aether oder 10 proc. absol. Alkohol wird H_2S-Bildung verhindert, desgleichen durch Zusatz 5 proc. Phenollösung, 0,1 proc. Sublamin sowie von Cresol 1 : 7. Von den Cresolpräparaten hemmten Meta- und Paracresol in 0,5 proc. Lösung H_2S-Bildung mit Sicherheit, während Orthocresol in der gleichen Menge noch eine minimale Spur Schwefelwasserstoff zur Entwickelung kommen liess. Tricresol (Schering) wirkte in 0,3 proc. Lösung H_2S hemmend, in schwächerer nicht. Ferner wurde die H_2S-Production nicht hintangehalten durch Zusatz von 20 bezw. 30 ccm concentrirter Lösungen von Borax, Salicyl- und Borsäure pro 100 ccm Milch, im Gegensatz zu Heffter's Beobachtungen, nach welchen sowohl das vorhin genannte

Chloroform, das NaFl als auch die Salicylsäure für sich allein H_2S-Bildung vollständig ausschliessen sollen.

Das kurzdauernde Abkochen der Milch verhinderte dagegen in allen Fällen und bei sämmtlichen erprobten Milchsorten mit Sicherheit die Entwickelung von H_2S, ob S zugesetzt worden war oder nicht. Hier ist jedoch zu bemerken, dass bei energischem Kochen der Milch normaler Weise etwas H_2S-Bildung auftritt.

Sollte nun den in der Milch vorhandenen Bacterien die H_2S-bildende Fähigkeit zukommen, so musste sich durch Ueberimpfen von H_2S-entwickelnder Milch, oder von Bacterienculturen in steril gewonnene oder durch Kochen sterilisirte Milch alsbald die H_2S-Entwickelung ebenfalls feststellen lassen. Und dies geschah in der That. Sobald einer keimfreien Kuhmilchprobe nur ganz wenige Tropfen gewöhnlicher Kuhmilch zugesetzt wurden, zeigte sich nach 24 Stunden prompte Schwarzfärbung des Bleipapieres. Dieselbe Erscheinung trat ein bei abgekochten und mit Bacterienzusatz versetzten Kuhmilch- und Ziegenmilchproben. Zu den letzten Versuchen dienten Reinculturen von Bact. coli und Bact. lactis cyanogenes, welche mir in dankenswerther Weise von Herrn Geh. Rath Thierfelder überlassen wurden. Doch waren diese beiden Mikroorganismen, welche ohne S-Zusatz zur Milch bei aërober Versuchsanordnung jegliche H_2S-Bildung vermissen liessen, in ihrer H_2S bildenden Kraft insofern ungleich, als das Bacterium coli intensivere H_2S-Production aus der Milch zugesetztem S anregte als das Bact. lactis cyanogenes. Auch hier konnte — wiederum ein Beweis für die Bedeutung der Bacterien für den in Rede stehenden Process — durch gleichzeitiges Hinzufügen von Desinficientien die H_2S-Bildung verhindert werden, wenngleich sich ergab, dass auch in diesen Fällen das Toluol, NaFl u. A., jedes für sich, nicht immer in den zugesetzten Quantitäten mit Sicherheit wirkten, wie bereits im Vorigen im Gegensatz zu Heffter kurz hervorgehoben worden ist. Durch zwei gleichzeitige Antiseptica jedoch liess sich auch hier mit Sicherheit die Bildung von H_2S analog dem oben Gesagten verhindern.

Die Wirkung des Zusatzes von Bacterien, der allein (ohne S!) niemals genügte, um H_2S zu bilden, wurde auch an bestimmten Eiweisskörpern verfolgt. So bildeten z. B. wässrige Lösungen der Kaseïnpräparate Plasmon und Eucasin ohne S-Zusatz weder im Rohzustande noch abgekocht H_2S; dagegen trat die Schwarzfärbung der Bleipapierstreifen prompt auf, sobald den Lösungen dieser zwei Präparate S in Substanz zugefügt wurde. Auch konnte bei den in Rede stehenden Eiweisspräparaten durch Abkochen oder Zusatz eines oder mehrerer der oben genannten Antiseptica die H_2S-Entwickelung verhindert, durch Bacterieneinsaat in sterile Gläschen und S-Zusatz aber stets mit Sicherheit hervorgerufen werden. Auch in dieser Versuchsreihe bewies das Bact. coli grössere Tendenz zur H_2S-Production als das Bact. lactis cyanogenes, und zwar liess sich dieser Unterschied besonders deutlich in solchen Fällen erkennen, wo der Colibacillus

H_2S bildend wirkte, das Bact. lactis cyanogenes aber keine H_2S-Bildung anzuregen vermochte.

Die vorstehende Versuchsreihe beweist, dass die H_2S-Entwickelung in der mit Schwefelpulver versetzten, bacteriell inficirten Milch genau ebenso vor sich geht, wenn statt der Milch der wichtigste Eiweisskörper derselben, das Kaseïn, in Form von Plasmon oder Eucasin in nicht sterilem Zustande benutzt wird.

Es kam nun noch darauf an, zu eruiren, welche anderen Bestandtheile der Milch etwa in dem angedeuteten Sinne wirken. Fett und Milchzucker konnten durch eine Reihe von Proben als H_2S bildende Factoren ausgeschlossen werden, wie ja auch zu erwarten war. Da die Möglichkeit bestehen blieb, dass die Milchsalze, insonderheit die Phosphate des Kalkes, nicht ohne Einfluss auf die H_2S-Entwickelung aus S sein könnten, wurden Versuche mit Salzlösungen angestellt derart, dass Calciumphosphatlösungen mit und ohne Zusatz von S, vor und nach dem Kochen und mit und ohne Zusatz H_2S bildender Milch oder den oben erwähnten Bacterienreinculturen bei 38° C. in den Thermostaten gebracht wurden. Doch zeigte sich auch hier ein negatives Verhalten der Lösungen in den beiden ersten Fällen, während schon wenige Tropfen gewöhnlicher, nicht steriler Milch, Molke, Eucasin- oder Plasmonlösung, oder von Bacteriencultur genügten, um H_2S-Bildung in wechselnder Menge anzuregen.

So konnte also auch auf diese Weise der bacterielle Einfluss für die Bildung von H_2S aus S in Milch dargethan, der Einfluss von Calciumphosphat aber ausgeschlossen werden, und es blieb nur noch die Möglichkeit bestehen, dass ausser dem oben genannten Kaseïn auch die übrigen Eiweisskörper der Milch, und zwar vorzugsweise das Serumeiweiss, mit der H_2S-Bildung aus S in Zusammenhang zu bringen seien. Das festzustellen, war also die nächste Aufgabe.

Zu diesem Zwecke wurde rohe Kuhmilch mit Labessenz versetzt und dadurch das Kaseïn ausgefällt. Das Milchserum ergab mit S versetzt starke Entwickelung von H_2S, die durch Toluolzusatz nicht aufgehoben werden konnte, während Chloroform und NaFl + Toluol hemmend wirkten. Der Filterrückstand wurde in H_2O aufgenommen und im Mörser verrieben. Auch hier bildete das Kaseïn allein keinen H_2S, doch konnte dessen Bildung, entgegen den Angaben Rösing's, prompt ausgelöst werden durch S-Zusatz und war derartig intensiv, dass weder Toluol, noch Thymol im Stande waren, sie hintanzuhalten, während wiederum Chloroform und 2 Desinficientien gleichzeitig diesen hemmenden Effect wohl erzielten. Zusatz von Bact. coli und Bact. lactis cyanogenes zur Molke und zum Filterrückstand war auf die H_2S-Bildung ohne merkbaren Einfluss. Von der mit Kieselguhr energisch geschüttelten und dann durch Filtration nochmals gereinigten Molke gab nur das mit S versetzte Gläschen die H_2S-Reaction, die ohne S und die mit Toluol + S, sowie die mit Toluol + NaFl + S behandelten verhielten sich negativ.

Durch diesen Versuch war bewiesen, dass bei Labfällung roher Kuhmilch Filtrat und Rückstand die Fähigkeit, bei Bakterienanwesenheit aus S H_2S zu bilden, anhaftet, und dass dieselbe

auch nach nochmaliger Klärung des Filtrats durch Kieselguhr im 2. Filtrat nachweisbar ist. Träger derselben ist also nicht nur das Kaseïn sondern auch das Serumeiweiss.

Bei Essigsäurefällung ungekochter Milch, die durch einen Ueberschuss von Essigsäure herbeigeführt und daher (absichtlich) unvollkommen ist, giebt das saure und durch Na_2CO_3 — dieses verhält sich gegenüber S in wässeriger Lösung negativ — neutralisirte Filtrat und ebenso der saure und alkalisirte Rückstand bei S-Zusatz Entwicklung von H_2S, wobei jedoch hervorgehoben werden muss, dass die intensivste H_2S-Entwickelung durch das neutralisirte Filtrat bedingt wurde. Von Kuhmilch, die während des Kochens mit verdünnter Essigsäure behandelt wurde, wird das Filtrat mit NaCl und Essigsäure versetzt und nochmals filtrirt; auch hier ist im sauren Filtrat allein oder bei Zusatz von Bact. coli und S keine, im neutralisirten aber unter denselben Bedingungen sehr ausgesprochene H_2S-Bildung zu constatiren, während dieselbe im sauren und alkalischen Rückstand sehr schwach bleibt und nur durch Zusatz von Colicultur deutlicher gemacht werden kann.

Durch diese Versuchsreihe ist erwiesen, dass bei Essigsäurefällung die H_2S bildende Substanz sowohl im Filtrat — und zwar vorwiegend im alkalisirten — als auch im Filterrückstande vorhanden ist, und ferner, dass ihre Wirkung durch das vorherige einmalige Kochen der Milch bei nicht steriler Weiterverarbeitung der Lösungen nicht vernichtet wird.

Weiter wurden aus gewöhnlicher Kuhmilch durch Zusatz von verdünnter Essigsäure und Ferrocyankalium die Eiweissstoffe grösstentheils ausgefällt. Von dem mit kohlensaurem Natron neutralisirten Filtrat und von dem mit Aqu. dest. ausgewaschenen und in H_2O aufgenommenen Rückstand werden folgende Proben angesetzt:

1. Filtrat und Rückstand ohne S = keine H_2S-Bildung.
2. Filtrat + S = Spur H_2S.
3. Rückstand (schwach sauer) + S = kein H_2S.
4. Filtrat und Rückstand + Toluol, Formalin, Thymol, NaFl, H_2O_2, jede Probe + S = kein H_2S.
5. Filtrat + Bact. coli + S = starke H_2S-Entwickelung.
6. Filtrat + Bact. coli + Toluol + S = kein H_2S.
7. Rückstand (sauer) + Bact. coli + S (+ Toluol) = kein H_2S.
8. Filtrat und Rückstand + Bact. lactis cyanogenes + S = kein H_2S.

Filtrat und Rückstand durch Essigsäure-Ferrocyankalium gefällter Kuhmilch geben ohne S-Zusatz keine H_2S-Bildung; im sauren Filtrat tritt dieselbe durch S-Zusatz in Spuren auf, während der schwach saure, ausgewaschene Rückstand sich negativ verhält. Durch Antiseptica kann im Filtrat die H_2S-Bildung verhindert werden, durch Bact. coli weniger stark oder gar nicht; durch Bact. lactis cyanogenes wird unter Zufügen von Schwefel im Filtrat die H_2S-Production vermehrt und durch gleichzeitiges Zufügen von Antisepticis gehemmt; im sauren Rückstande wird weder durch Bact. coli noch durch Bact. lactis cyanogenes bei Gegenwart von S Schwefelwasserstoff gebildet. In anderen Proben trat im sauren Rückstand durch Colicultur schwache H_2S-Entwickelung auf, welche

durch Toluolzusatz vernichtet werden konnte. Hieraus ist zu entnehmen, dass bei Essigsäure-Ferrocyankaliumzusatz zu roher Kuhmilch die bei saurer Reaction H_2S bildende Substanz in das Filtrat übergeht, während der Rückstand sich so lange negativ verhält, als er sauer ist.

Nach vorsichtigem Neutralisiren des Rückstandes ergiebt dieser an einzelnen Proben deutliche Schwärzung von Bleipapier bei Vorhandensein von Schwefel, eine Reaction, die ohne S-Zusatz und bei Anwesenheit von Antisepticis vermisst und durch weiteren Bakterienzusatz zu den wohl schon vorhandenen nicht merkbar vermehrt wird.

In 10 Minuten lang gekochter Kuhmilch bleibt für das Essigsäure-Ferrocyankaliumfiltrat das vorhin erwähnte Verhalten bezüglich der H_2S-Production aus zugefügtem S unter gewöhnlichen Verhältnissen bestehen; beim Abkochen nach vollendeter Filtrirung bleibt dagegen infolge der vollständigeren Fällung und Abtödtung der Keime im Filtrat und Rückstand bei saurer und alkalischer Reaction die H_2S-Bildung aus.

Jedenfalls war die H_2S-Entwickelung bei all diesen Versuchen am ausgesprochensten in der neutralisirten Probe des Filtrates und kam hier wohl auf Kosten derjenigen relativ schwer fällbaren Eiweissportion zu stande, welche man früher irrthümlich als präformirte Albumose der Milch angesprochen hat. Gerade diese Eiweissportion ist für die Mikroben wohl die zusagendste. In dem Filterrückstande kam H_2S-Bildung nur ausnahmsweise in minimalen Spuren zur Beobachtung und zwar nur bei längerem Verweilen der Lösung im Thermostaten. Auch in dieser Versuchsreihe war also die Bedeutung der Bakterien für die H_2S-Entwickelung aus S in der Milch dargethan.

Wird das bei Essigsäure-Ferrocyankaliumfällung erhaltene Filtrat zu je 10 ccm noch mit 3 ccm 1 proc. Lösung von Uran. nitric. versetzt und nochmals filtrirt, so erhält man eine wasserklare, völlig eiweissfreie Flüssigkeit, welche weder bei Zusatz von S, noch bei S + Bact. coli, noch auch bei S + roher Milch (6 Tropf.) H_2S-Bildung aufzuweisen hat. Nur der Filterrückstand der Uranfällung giebt gehörig gewaschen und alkalisirt bei Anwesenheit von S und Bakterien eine ganz minimale Spur H_2S-Entwickelung, die durch Kochen der Probe, d. h. durch Sterilisiren ebenfalls verloren geht.

Bei Essigsäure-Ammoniumsulfatfällung roher Kuhmilch sowie bei Behandlung der Milch mit HCl und Phosphorwolframsäure giebt das Filtrat weder im sauren noch im alkalischen Zustande irgend eine Spur von H_2S-Bildung; der Rückstand dagegen bildet in beiden Fällen Spuren H_2S aus zugefügtem S. Bei Metaphosphorsäurefällung ist im Rückstand und sauren Filtrat H_2S nicht nachzuweisen, während die Schwefelwasserstoffbildung im alkalisirten Filtrat recht energisch auftritt.

Mit Milch einer stillenden Frau (8 Wochen post partum, I-para) wurden dieselben Reactionen vorgenommen, nachdem die durch mehrfaches Ansaugen der Milch erhaltene Gesammtmenge in gewöhnlicher Flasche aufbewahrt und ca. 48 Stunden alt geworden war. Hier fand sich jedoch das H_2S-Bildung begünstigende Princip nur im alkalischen Filterrückstand, während saures und alkalisches Ferrocyankalium-Essigsäurefiltrat, sowie saurer Filterrückstand trotz Anwesenheit von S sich

negativ verhielten und auch Rückstand und Filtrat ohne S keine H_2S-Bildung erkennen liessen.

Wir dürfen also aus den zuletzt geschilderten Versuchen insofern ein verschiedenes Verhalten von Frauen- und Kuhmilch entnehmen, als bei der Frauenmilch durch Ferrocyankalium und Essigsäure der die H_2S-Bildung begünstigende Bestandtheil im Filterrückstand bleibt, während derselbe bei der ebenso behandelten Kuhmilch fast stets völlig in das Filtrat übergeht und nur in minimalen Spuren gelegentlich noch im Rückstande nachgewiesen werden kann. Jedoch sind weitere Untersuchungen nach dieser Richtung hin nothwendig, da sie von mir für jetzt aus Mangel an Versuchsmaterial nicht fortgesetzt werden konnten.

Von dem Ferrocyankalium-Essigsäurefiltrat wurde eine Probe im Reagensglase mit Millon's Reagens versetzt und ergab beim Erhitzen einen dicken rothen Niederschlag; eine andere Probe ergab nach Hinzufügen von NaOH und Bleiessig beim Kochen sehr rasch Schwärzung und eine dritte nach Zusatz von NaOH und Kupfersulfat schon bei gewöhnlicher Zimmertemperatur Violettfärbung, sodass auch durch diese Versuche dargethan werden konnte, dass der eine die H_2S-Bildung begünstigende Körper der Milch ein Eiweissstoff, und zwar ein leicht der Fällung entgehender, sein muss. In dem analog hergestellten Filtrat gekochter Milch fielen die beiden letzten Reactionen noch deutlich, aber schwächer aus; desgleichen wirkte auch das Esbach'sche Reagens bei dem Rohmilchfiltrat stärker fällend als in dem der gekochten Milch. Das Kochen der Milch vermindert also die Menge des in Rede stehenden Eiweisskörpers.

Wurde eine 1proc. Eucasinlösung eine Stunde lang im Wasserbade gekocht und nach dem Abkühlen mit Ferrocyankalium und verdünnter Essigsäure behandelt, so bildete sich ein fast farbloses, vollkommen klares Filtrat. Dieses wurde ebenso wie das auf dem Filter zurückbleibende Sediment sowohl in neutraler als in schwach saurer Reaction ohne Zusatz auf H_2S-Bildung geprüft, ergab jedoch an sich ohne jeden Zusatz natürlich ein negatives Resultat. Auch mit zugefügtem Schwefel, aber ohne Mikroben, trat in keiner der beiden Portionen H_2S-Bildung auf. Dieselbe konnte jedoch in dem neutral gemachten Eucasinfiltrat wiederum durch Zusatz von S in Substanz unter Beigabe von Colicultur prompt hervorgerufen und durch gleichzeitigen keimtötenden Zusatz (Na Fl) wiederum verhindert werden. Auch hier erwies sich Bact. lactis cyanogenes weniger als der Colibacillus als H_2S-bildender Mikroorganismus, denn die mit ersterem versetzten Proben verhielten sich meist negativ.

Wir werden die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen des Verhaltens der Milch zum S dahin zusammen fassen können, dass wir sagen:

1. Sowohl native sterile als durch Kochen sterilisirte, als durch Antiseptica keimfrei gehaltene Milch von Kühen, von Ziegen und von Frauen giebt selbst bei längerem innigen Contact mit dem allerfeinkörnigsten Schwefel, wie er durch Abscheidung aus Thiosulfat gewonnen wird, keinen H_2S. Eine auf Schwefel wirkende Reductase

oder sonstiges im Sinne des Philothion wirkendes Enzym ist also in diesen Milcharten sicher nicht vorhanden.

2. Menschliches Colostrum, welches in seiner Zusammensetzung ja von Milch abweicht und sich daher anders als diese verhalten könnte, wurde besonders geprüft. Es ergab ebenfalls bei Ausschluss von Mikroben keine Schwefelwasserstoffbildung.

3. Die Biedert-Selter'sche Buttermilchconserve sowie die Staudt'sche holländische Säuglingsnahrung, Plasmon und Eucasin verhielten sich gerade wie Milch und gaben also mit Schwefelpulver steril keine Schwefelwasserstoff-Entwickelung. Die übrigen gebräuchlichen Kindernährpräparate wie Biedert's Ramogen, Nestle's condensirte Milch, Lahmann's vegetabile Milch, Boehringer's Lactoserve, sowie die eigentlichen Kindermehle (Kufeke, Odda, Theinhardt, Rademann, Nestle, Muffler, Tutewohl) und Opel's Zwieback bildeten, mit S versetzt und ohne besondere sterilisirende Cautelen verarbeitet, stets Spuren von H_2S; während diese Erscheinung unter denselben Bedingungen in Nutrose, Nährstoff Heyden, Sanatogen, Sanose, Somatose, Milchsomatose, flüssiger Somatose (Bayer) und Riedel's Kraftnahrung vermisst wurde, ein Beweis, dass die letztgenannten Präparate keine H_2S-bildenden Keime enthalten.

4. In jeder Milchsorte, welche einige Zeit ohne Antiseptica und ohne pasteurisirende Eingriffe gestanden hatte, ging dagegen eine H_2S-Bildung nach Zusatz von feinvertheiltem Schwefel durch die „gewöhnlichen" Mikroben der Milch vor sich. Diese H_2S-Bildung tritt mit absoluter Sicherheit ein.

5. Ebenso wurde die fehlende H_2S-Bildung prompt hervorgerufen durch Zusatz von Reinculturen des Bact. coli commune, in geringerem Grade auch durch Bact. lactis cyanogenes.

6. Auffallend war, dass Substanzen wie Thymol, Toluol, Fluornatrium, Borax, Borsäure etc. jede für sich in nicht unbeträchtlichen Mengen die H_2S-Bildung **nicht** zu unterdrücken vermochte. Man hat daher in einem Gemisch von Schwefel und Milch ein sehr feines und leicht zu beschaffendes Reagens zur Prüfung neuer und alter Antiseptica auf ihre Brauchbarkeit bei Anwesenheit eines grossen Ueberschusses von Eiweissstoffen. Als brauchbar erwiesen sich Wasserstoffsuperoxyd, Formalin, Aether, Carbolsäure, Cresol, Tricresol, Sublamin, Sublimat, Jodthion und Isoform. Weitere systematische Versuche in dieser Hinsicht sind anderswo im Druck.

7. An der Bildung des H_2S in nicht steriler S-haltiger Milch durch Mikroben haben indirect sowohl das Kaseïn als die andern Eiweissstoffe Antheil, und zwar wird die H_2S-Bildung am meisten begünstigt durch die bei der Fällung der Kuhmilch durch Essigsäure im Ueberschuss sowie durch Fällung mit mässigen Mengen von Ferrocyankalium + verd. Essigsäure der Fällung entgehende Eiweissportion. Wohl aber fällt Uranacetat bei saurer Reaction aus der Kuhmilch bzw. aus dem Filtrate der Milchfällung mit Ferrocyankalium + Essigsäure die zur Bildung von H_2S nöthige Eiweisssubstanz völlig aus. Bei Menschen-

milch wird diese Fällung schon durch Ferrocyankalium + Essigsäure bewirkt.

8. Bei Fällung der Kuhmilch durch Essigsäure-Ammoniumsulfat, sowie bei Versetzen derselben mit HCl + Phosphorwolframsäure gibt das Filtrat keine H_2S-Entwickelung mehr nach Zusatz von S; in dem Rückstande dagegen tritt nach Hinzufügen von S H_2S in Spuren auf und zwar sowohl bei alkalischer als bei saurer Reaction. Das alkalisirte Filtrat der mit Metaphosphorsäure behandelten Kuhmilch gibt starke, das saure Filtrat sowie der Rückstand keine H_2S-Reaction nach Zusatz von S.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass für die Milcheiweisse einzig und allein die in die Milch hineingelangten Bakterien die H_2S-Entwickelung aus S hervorrufen.

Damit ist also die Angabe Heffter's, dass die Einwirkung der Milch auf zugesetzten S ausschliesslich auf Mikroorganismen zurückzuführen ist, bestätigt, und die Ansicht von Raudnitz von Neuem widerlegt, nach welcher es sich bei dem in Rede stehenden Processe um eine der Milch selbst eigenthümliche Fähigkeit handeln soll. Auch die Ansicht von Rösing und Nasse, dass durch Hydroxylirung in Eiweisslösungen als Nebenreaction H auftritt und sich mit zugesetztem feinvertheiltem Schwefel secundär zu H_2S umsetzt, konnte für die Milch und ihre Eiweissstoffe von mir nicht bestätigt werden.

II. Theil.

Es erhebt sich nunmehr, nachdem die H_2S-Entwickelung aus S in der Milch durch Bakterienwirkung sichergestellt ist, die wichtige Frage, wie weit diese Erscheinung für den Menschen von Bedeutung ist, und dies ganz besonders deshalb, weil schon Heffter in seiner Arbeit schreibt: „Zum Schlusse sei darauf hingewiesen, dass durch den Nachweis von Eiweisskörpern mit labilem Wasserstoff gewisse im Organismus sich vollziehende Reductionsprocesse unserem Verständnis näher gerückt werden“ und fortfährt: „Was speciell den Schwefel anlangt, so eröffnen die mitgetheilten Versuche eine andere Auffassung seiner Resorption, als die bisher angenommene ist“. Auf diese Fragen wird nunmehr näher einzugehen sein.

Die Dorpater Schule hat vor Jahrzehnten, gestützt auf die Dissertation von Andreas Krause, die Lehre vertreten, der Schwefel werde im Darmcanal, wenn wir von den Fäulnissprocessen absehen, durch den alkalischen Saft der Galle, des Pankreas und der Dünndarmschleimhaut gelöst zu Schwefelalkali; dieses werde als solches, soweit es nicht von der CO_2 zu freiem H_2S umgesetzt und mit den Flatus entleert werde, resorbirt, beim Circuliren im Säftestrom, zu Sulfat oxydirt und als solches ausgeschieden. Heffter hat dagegen in seiner mehrfach citirten Arbeit die Ansicht vertreten, dass gewisse eiweisshaltige Bestandtheile der Zellen der Darmschleimhaut bei sicherem Ausschluss von Bakterien- und Enzymwirkung aus fein vertheiltem S H_2S zu bilden vermögen. Diese hoch-

wichtigen und interessanten Angaben von Heffter bedürfen der vielseitigsten Nachprüfung.

Meine eigenen Versuche ergaben zunächst, dass sorgfältig abgeschabte Magen-, Dünn- und Dickdarmschleimhaut von Kaninchen, Katzen, Hunden und Menschen (Kinder und Erwachsene) in destillirtem Wasser suspendirt, aber ohne Antisepticum gelassen, bei S-Zusatz in allen Fällen intensive H_2S-Bildung zur Folge hatten, ohne dass dieser Process mit Regelmässigkeit bei einem der drei Abschnitte des Verdauungstractus ein stärkerer war als bei den anderen. Die H_2S-Bildung konnte auch nicht durch Zusatz von Toluol oder von Fluornatrium, ja nicht einmal durch Zusatz beider mit Sicherheit hintangehalten werden. Wurden die nicht sterilisirten, aber sehr stark gewaschenen Schleimhäute in sterile Gläser mit sterilisirtem Wasser aufgenommen, so trat ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle prompte, aber verschieden starke H_2S-Bildung aus zugesetztem S ein. In einigen Proben fand sogar eine geringe H_2S-Entwickelung auch in den S-freien Controlproben statt. Durch einstündiges Verweilen der Proben im Dampfstrom konnte dagegen in allen Fällen mit Sicherheit die H_2S-Bildung aus S verhindert werden, auch wenn keine Desinficientien zugesetzt wurden. Durch diese Ergebnisse ist erwiesen, dass eine H_2S-Bildung aus S durch Magen-, Dünn- und Dickdarmschleimhaut nur dann sicher eintritt, wenn die Lösungen nicht steril sind, während dieser Process durch Siedehitze allein oder mit Desinficientien stets, durch Hinzufügen von Antisepticis allein ohne Kochen jedoch nicht immer verhindert werden konnte. Es drängt sich uns deshalb der Gedanke auf, dass auch die H_2S-Entwickelung aus feinvertheiltem S, wie sie durch thierische und menschliche Magendarmschleimhaut hervorgerufen wird, auf ausserhalb der lebenden Zellen liegende Kräfte (Alkalien) oder endlich auf bakterielle Einflüsse zurückgeführt werden muss, analog den bei der Milch gefundenen Resultaten und zwar vielleicht, wie die Dorpater Schule annimmt, z. Th. auf die Wirkung der in den Darm sich ergiessenden alkalischen Sekrete und z. T. auf die Wirksamkeit der Nahrungsbestandtheile und zwar vornehmlich ihrer Eiweissstoffe bei gleichzeitiger Anwesenheit von Mikroben. Die letztere Ansicht erhält eine Stütze durch Dauber, der fand, dass die H_2S-Bildung im Magen nicht nur von dessen motorischer Insufficienz, sondern auch von seinem Bakterienreichthum abhängig ist. Der H_2S entsteht hierbei nicht nur durch den von den Bakterien gebildeten nascirenden H, sondern auch durch ihre directe HS-Gruppen aus Eiweiss abspaltende Fähigkeit. Hierüber ein sicheres Urtheil zu fällen, erlauben die mitgetheilten Untersuchungen nicht. Doch dürfen wir wohl annehmen, dass für gewöhnlich durch das Zusammenwirken mehrerer dieser Factoren die H_2S-Bildung im Darm ausgelöst wird.

Bei Benutzung des Kurella'schen Brustpulvers (Pulvis Liquiritiae comp.), welches bekanntlich ausser Radix Liquiritiae, Folia Sennae und Semen Foeniculi auch Sulfur depuratum enthält und bei Kindern aller Altersstufen gern als mildes Laxans gegeben zu werden pflegt, war weder mit Milch, noch mit der Magendarmschleimhaut von Thieren und Menschen eine merkbare H_2S-Bildung zu beobachten und zwar weder bei gewöhn-

lichen noch bei sterilisirten Proben dieser Substanzen. Ob die in dem Brustpulver enthaltene Schwefelmenge — es wurde stets eine Messerspitze voll des Pulvers auf 10 ccm Milch zugesetzt — zu gering war, liess sich von vornherein nicht mit Sicherheit behaupten; denkbar war ja auch, dass durch die Einwirkung der übrigen Bestandtheile des Pulvers die H_2S-Entwickelung gehemmt wird. Diese Annahme wurde zur Gewissheit durch die Beobachtung, dass bei Zusatz von Pulv. Kurellae zu einem Gemisch von roher Milch und Schwefel thatsächlich ebenfalls Hemmung eintrat, so dass nur in ganz seltenen Fällen und nur in minimalen Spuren eine Schwärzung des Bleipapierstreifens auftrat. Durch dieses Experiment ist also bewiesen, dass dieses von den theoretischen Pharmakologen für veraltet erklärte, von den Praktikern aber hochgeschätzte und vielfach angewandte Pulver starke antiseptische Wirkung besitzt. Schwefelpulver allein für sich in grösserer Menge innerlich anzuwenden, möchte ich dagegen bei Milchnahrung widerrathen.

Durch die vorstehenden Untersuchungen können also folgende Hauptpunkte als erwiesen gelten:

1. Die Philothiontheorie de Rey-Pailhade's hinsichtlich der Bildung von H_2S aus S durch bestimmte Eiweissstoffe ist unrichtig; auch die Anschauung Nasse's ist nicht uneingeschränkt haltbar. Sie muss dahin modificirt werden, dass es bei in Wasser gelösten Eiweissstoffen wohl labilen Wasserstoff geben mag, dass aber seine Uebertragung an Schwefel der Mitwirkung von Mikroben bedarf, wenigstens was die die vorstehende Arbeit betreffenden Fälle anlangt.

2. Schwefelhaltige, rohe Milch ist ein leicht zu beschaffendes, bequemes Mittel, um Antiseptica auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen.

3. Das Eiweiss der Zellen des Magen- und Darmepithels vermag nach dem Abkochen oder bei Anwesenheit wirksamer Antiseptica auf Schwefelpulver nicht H_2S-bildend einzuwirken.

4. Beim Eingeben von Sulfur depuratum oder gar von Sulfur praecipitatum s. Lac sulfuris bei beliebiger Kost der Erwachsenen und in noch höherem Grade bei Milchkost der Kinder wird im Darmkanal eine sehr starke und vielleicht nicht ungefährliche H_2S-Bildung durch Mikroben ausgelöst, von denen beim Erwachsenen Bacterium coli wesentlich mitbetheiligt ist. Gerade in der Form aber, wie der Schwefel bei Kindern meist gereicht wird, nämlich als Kurella'sches Pulver, ist er relativ ungefährlich, denn die Nebensubstanzen dieses Pulvers heben die bakterielle Bildung von H_2S zum grössten Theile auf, während sie die Lösung durch die alkalischen Säfte, welche die Abführwirkung neben der Senna bedingt, nicht verhindern. In vielen Fällen wirkt das Pulver in der That auch als Antisepticum bei Anwesenheit von fremdartigen Bakterien im Darmkanal, z. B. bei Sommerdiarrhöen.

Litteratur.

De Rey-Pailhade, Recherches expérimentales sur le philothion. Paris 1891. — Nouvelles recherches sur le philothion. Toulouse 1891. — La philothion et le soufre. Toulouse 1894. — Le philothion ou hydrogénase. Toulouse 1900. — Compte rend. de la soc. de biol. Bd. 45.

Dauber, Schwefelwasserstoff im Magen. Arch. f. Verdauungskrankheiten III und Referat in Maly's Jahresbericht. Jahrg. 27. S. 401.

Hausmann, A. und Heffter, A., Ueber die Wirkung des Schwefels auf Eiweisskörper. Beitr. zur chem. Physiol. u. Path. Bd. 5. 1904. 5. Heft.

Kobert, R., Lehrbuch der Pharmakotherapie. Stuttgart 1897. S. 391. — Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. Bd. 2. Stuttgart 1904. S. 32.

Krause, Andr., De sulfuris transitu in urinam. Diss. inaug. Dorpati Livonum 1853.

Nasse, O., Bericht der naturforsch. Gesellschaft zu Rostock. 31. X. 1891.

Rösing, E., Untersuchungen über die Oxydationen von Eiweiss in Gegenwart von Schwefel. Inaug.-Diss. Rostock 1891.

Raudnitz, O., Ergebnisse der Physiologie. Herausgegeben von Asher und Spiro. Jahrg. 2. 1903. Abth. I. S. 279. (Original.)

XII.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau.

Zur Kenntniss der Wirkung des Chloroforms als Inhalationsanästheticums.

Von

Wilh. Filehne und Privatdocent Dr. **Joh. Biberfeld.**

I. Ueber die Wirkung wässriger Chloroformlösungen auf die peripheren Arterien.

Im März 1904 theilten E. A. Schäfer und H. J. Scharlieb[1]) in der Royal Society of Edinburgh Versuche mit, die sie über die Wirkung des Chloroforms auf Herz und Arterien angestellt hatten. Das Wesentliche an ihren Schlussfolgerungen ist Folgendes: Die durch zu reichliche Chloroformeinathmung herbeigeführte Erniedrigung des Blutdrucks und damit die das Leben gefährdende Circulationsschwächung rühre nicht her von einer Erschlaffung, Lähmung der Arterienmusculatur, sondern ausschliesslich von der das Herz lähmenden Wirkung des Chloroforms. Die Arterienmusculatur erschlaffe nicht nur nicht, sondern werde vielmehr direct vom Chloroform in Erregung[2]) versetzt, sodass die kleinsten Arterien sich verengern: an und für sich würde dies zu einer Blutdrucksteigerung führen, wenn nicht das Schwachwerden des Herzens die Senkung veranlasste, die demgemäss durch Herzreizung (z. B. durch Ammoniak, Alkohol veranlasst) hintan gehalten werden könne. — Darüber, dass die von den beiden Edinburger Forschern berichteten und von uns weiter unten ausführlicher zu erörternden Beobachtungen den Thatsachen entsprechen, waren wir uns klar; aber die Deutung der Beobachtungen — oder richtiger gesagt, die nach unserer Meinung zweifellos unerlaubten Voraussetzungen, von denen aus sie die Deutung unternommen haben, gaben uns Veranlassung, eine experimentelle Untersuchung über diesen Gegenstand anzustellen.

Schäfer und Scharlieb hatten den an sich für manche Fragen Erfolg versprechenden Gedanken, das Chloroform mittels Ringer'scher Lösung, einer isotonischen Salzlösung, die das Leben der Gewebe möglichst lange ungestört lässt, unter constantem Drucke zu dem isolirten

---

1) Transactions of the R. S. of E. Vol. 41. Part. 2. No. 12.

2) l. c. p. 319 unten: „direct excitation of the peripheral arterioles."

(vom Einflusse des Centralnervensystems befreiten) Organe gelangen zu lassen, indem sie die betreffende Lösung in die Arterien des Organs eintrieben, anstatt das Blut zum Träger zu wählen. Aus der Flüssigkeitsmenge, die vor und nach Zufügung von Chloroform aus verletzten peripheren Gefässen abfloss, konnten sie erkennen, ob das Chloroform eine Aenderung (Erweiterung oder Verengerung) der Strombahn erzeugt habe. War die Ringer'sche Lösung mit Chloroform gesättigt, was nach ihnen etwa 1 Chloroform auf 200 Flüssigkeit bedeutet, oder war diese Lösung durch Zusatz von reiner Ringer'scher Flüssigkeit bis zum Verhältniss 1 : 500 verdünnt, so verengten sich die Arteriolen, d. h. es floss weniger ab oder das Ausfliessen stockte beinahe ganz. Selbst bei einer Verdünnung 1 : 20000 war, wenn auch nur geringfügig, die Verengerung doch eben noch zu erkennen. Nachspülen von reiner Ringer'scher Lösung liess das Ausfliessen wieder reichlicher werden, nur selten aber erreichte die Ausflussmenge wieder die ursprüngliche Höhe[1]). Noch schwächere Lösungen als 1 : 20000 änderten in ihren Versuchen nichts: eine Vermehrung der Ausflussmenge, also eine Erweiterung der Arterien, wurde durch schwächere Lösungen nicht verursacht. Die Nieren scheinen hierin eine Sonderstellung einzunehmen. — Dies ist die thatsächliche Unterlage für die oben referirte Deutung Schäfer's und Scharlieb's, dass die kleinsten Arterien vom Chloroform direct erregt und zu activer Contraction veranlasst werden. Indem die beiden genannten Forscher das Verhalten der so behandelten Arterien zur Stütze ihrer Ansicht über die Genese der Blutdrucksenkung bei der Chloroformnarkose heranziehen, machen sie, ohne es auszusprechen, zweifellos folgende Voraussetzungen:

1. Die von ihnen als wirksam befundenen wässrigen Chloroformlösungen entsprechen in ihrer Giftwirkung der Giftwirkung des Blutes eines sehr tief chloroformirten Thieres.

2. Die beobachtete Verengerung, oder richtiger gesagt, die aus der Ausflussverminderung zu erschliessende Verengerung der Arterien beruht auf einer Erregung und Contraction im physiologischen Sinne.

Beide Voraussetzungen sind so an sich unzulässig, ja noch mehr, sie sind, wie wir zeigen werden, sogar unrichtig. Die Verengerung sahen die Edinburger Forscher deutlich noch bei 1 : 500, bei weiterer Verdünnung war sie geringer, bei 1 : 20000 kaum noch wahrnehmbar. Sehen wir uns im Vergleiche damit die Verhältnisse im Blute des schwer chloroformirten Thieres an. Hier besitzen wir brauchbare Bestimmungen von J. Pohl[2]). Das Blut enthält nach ihm im Mittel 0,035 pCt. Chloroform. Wenn nun das stärkst chloroformirte Thier in seinem Gesammtblute kaum 0,05 pCt. Chloroform, also 1 : 2000 hat, so sind wir durchaus nicht etwa berechtigt, eine Ringer-Lösung, die 1 : 2000 Chloroform enthält, mit diesem Blute als gleichwerthig anzusehen. Vielmehr ist hierfür nur eine wässerige Flüssigkeit mit einem solchen Chloroformgehalte in Betracht zu ziehen, die mit dem so lipoidreichen und daher in Bezug auf Chloroform so lösungskräftigen Blute des Chloroformirten in dem

1) l. c. p. 313 „but the orginal rate is rarely again obtained.“
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 28. S. 239ff.

Sinne vollständig im Gleichgewicht ist, dass sie an dieses Blut weder Chloroform abgeben noch von ihm Chloroform entnehmen würde. Bei einem solchen Chloroformgehalte dieser wässrigen Flüssigkeit würde sie an Ganglienzellen und Gefässmusculatur, die durch jenes Blut die entsprechende Chloroformmenge erhalten haben, ebenfalls weder Chloroform abgeben, noch ihnen Chloroform entziehen. Und demzufolge würde sie dann, durch Organe geleitet, die noch nicht chloroformirt sind, bei fortgesetzter Durchleitung genau so viel Chloroform in ihnen sich aufspeichern lassen, bis das vorher besprochene Gleichgewicht wie gegen jenes Blut schliesslich erreicht wäre. Wie gross der hierzu erforderliche Chloroformgehalt der wässrigen Lösung zu sein hätte, lässt sich ungefähr aus einer Bestimmung Pohl's[1]) aufzeigen. Pohl extrahirte Rinderblut mit einem Gemische aus gleichen Theilen Aether und Alkohol. Das Extract wurde, mit Wasser angerührt, in einen Pergamentschlauch (1) gebracht und in ein mit Chloroformwasser beschicktes Gefäss gleichzeitig mit einem mit destillirtem Wasser gefüllten Schlauch (2) gesenkt. Nach 18 Tagen wurden beiden Schläuchen Proben entnommen. Das destillirte Wasser des Schlauches 2 enthält jetzt 0,778 pCt. Chloroform. Der Schlauch 1, dessen wasserfreier Inhalt (im Wesentlichen Lecithin und Cholesterin) 0,15 pCt. des ganzen Inhaltes beträgt, enthält an Chloroform 1,105 pCt. Also schon etwa $^1/_6$ pCt. Beimengung von Lipoiden lässt den Chloroformgehalt erheblich anwachsen. Nun ist das Blut sehr viel reicher als $^1/_6$ pCt. an Lipoiden und enthält wohl sicher auch noch andere chloroformbindende Substanzen. Es wäre festzustellen, welchen Chloroformgehalt destillirtes Wasser (resp. Ringer-Lösung) haben muss, um dem Blute des stark chloroformirten Thieres, das bis zu 0,05 Proc. Chloroform, d. h. Chloroform 1 : 2000, enthalten kann, im besprochenen Sinne das Gleichgewicht zu halten. Es ist höchst wahrscheinlich, dass hier das Wasser entsprechend seinem geringen Lösungsvermögen um ein Vielfaches weniger von dem enthalten würde, was das Blut enthält. Also nicht wässrige Lösungen von 1 : 2000 — geschweige denn die „wirksamen“ Schäfer's und Scharlieb's, 1:200 und 1:500, sondern wohl erst jene Verdünnungen kämen in Frage, die Sch. und Sch. als unwirksam befanden.

Mit anderen Worten: wo sich eine deutliche „Verengerung“ der Arterien zeigte, da sind bei diesen zarten Apparaten unverhältnissmässig hohe Concentrationen benutzt worden. Es liegt dann der Verdacht nahe, dass es sich um grobe materielle Veränderungen der glatten Muskelfasern in den Arterien gehandelt habe. Und dieser Verdacht drängt sich um so mehr auf, als ja Chloroform in den quergestreiften Muskeln das Myosin zur Gerinnung zu bringen vermag und, in eine Muskelarterie gespritzt, den Muskel todtenstarr macht. Dieser Verdacht kann nicht behoben werden, durch die bereits erwähnte Beobachtung Schäfer's und Scharlieb's, dass innerhalb mässiger Grenzen durch Nachspülen reiner Ringer-Lösung einige Rückbildung der „Verengerung“ zu erzielen ist („the flow again becomes more rapid“); — wurde doch von ihnen nicht die verengerte Stelle, sondern die Ausflussmenge controllirt; es könnten sehr

1) l. c. S. 249—250.

wohl selbst bei schwerster Schädigung einiger Stellen andere weniger lädirte Stellen der Collateralen wieder einigermaassen durchgängig werden. Ferner ist daran zu denken, dass bei schwächerer Läsion die Aenderung der Muskelsubstanz reversibel sein kann.

Es galt also sich von der Sachlage an Ort und Stelle zu überzeugen. Zu vorläufiger Orientirung erschien es nützlich, die Einwirkung der von den Edinburger Forschern benutzten Concentrationen an der quergestreiften Skelettmusculatur zu beobachten. Denn wenn auch, wie bemerkt, bekannt ist, dass ein Froschbein sofort todtenstarr wird, sobald man in die zuführende Arterie reines Chloroform einspritzt, so war doch, so viel wir wissen, nicht ermittelt, ob Chloroform in physiologischer Salzlösung gelöst, und bis zu welcher Verdünnung es in dieser Beziehung wirksam ist. Mit Chloroform gesättigte Ringer'sche Lösung, von Schäfer und Scharlieb als 1 : 200 benannt, und die aus ihr dargestellte Verdünnung 1 : 500 gaben an Esculenten sofort völlige Todtenstarre. Erst bei Verdünnungen von 1 : 1000 an konnte man den Zustand nicht mehr als Todtenstarre bezeichnen; aber hier und selbst noch bei Verdünnung von 1:5000 war eine schwere, bleibende Functionsstörung der behandelten Musculatur zu constatiren: Das Bein wurde nur langsam angezogen, nachgeschleppt u. s. w., und bei Zerstörung des Rückenmarks trat der bekannte schroffe Tetanus nur auf der nicht behandelten Seite auf, während das behandelte Bein unvollkommene Contractionen zeigte. Auch directe faradische Muskelreizung ergab nur unvollkommene Contraction[1]).

Als Object zur Beobachtung der Chloroformwirkung auf Arterienmusculatur wählten wir die Mesenterialgefässe von Fröschen. Bei sonst völlig erhaltener Blutcirculation wird vom untersten Ende der Aorta her mittels einer eingeführten Canüle centralwärts 1 ccm der betreffenden Ringer'schen Lösung mit oder ohne Chloroform eingespritzt. Diese Lösung ergiesst sich zunächst unter Verdrängung des Blutes durch die mikroskopische betrachtete Mesenterialarterie Nach Beendigung der Injection wird die Lösung alsbald wieder durch Blut ersetzt, falls die Arterie wegsam bleibt, und es strömt das Blut so wie vorher. Bei Chloroformgehalt 1 : 200, 1 : 500 und auch selbst 1 : 1000 tritt sofort starke Trübung der Gefässwand ein, mit völliger und zwar bleibender Undurchgängigkeit[2]). Bei 1 : 1000 manchmal und bei 1 : 5000 meist,

1) Reine Ringer-Lösung war, wie wir bei Injection in das andere Bein sahen, ohne Einfluss.

2) Wir haben auch am herausgeschnittenen Froschherzen bestimmt, wie verdünnt eine Lösung von Chloroform noch sein darf, um nach einiger Zeit eine dauernde Schädigung erkennen zu lassen, ferner haben wir diejenige Concentration ermittelt, die binnen weniger Minuten (2—3) das Herz tödtet, ohne Muskelstarre zu erzeugen. Ersteres tritt bei Verdünnung 1 zu 5000 bis 1 zu 10000 auf. Letzteres etwa bei 1 zu 1000. Die gesättigte Lösung ruft fast sofort Starre hervor.

Es steht dies im Wesentlichen in Uebereinstimmung mit den Resultaten von Sherrington und Sowton (Bericht des Specialchloroformcomités der Britisch Medical Association, ref. von Josef Winter in einem Vortrage über Chloroform und Suprarenin. Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 20), dass eine 3—4prom. Chloroformlösung in 60 Secunden das ausgeschnittene Warmblüterherz zum Stillstand bringe.

wird das Gefäss allmählich wieder durchgängig: Zuerst sieht man ein „va et vient“ von der Vene her, nach und nach drängt das Blut von der Aorta her, eine schmale Blutsäule kommt herein; die Blutkörperchen schimmern durch die getrübte Gefässwandung wie durch einen Schleier hindurch: das Gefäss ist nur noch durchscheinend, nicht mehr durchsichtig; die Blutsäule pendelt hin und her und kann zunächst noch nicht passiren; hierbei kann es sein Bewenden haben und es kommt zu definitiver Ruhe. Oder die Blutmasse erzwingt die Passage und die Circulation stellt sich wieder her; aber nie gewinnt der Blutstrom seine ursprüngliche Breite: die getrübte Arterie bleibt dauernd verengt. Materielle Veränderung der Wand und keineswegs physiologische „Erregung“ und Muskelcontraction ist es also, womit wir es hier zu thun haben. Und bei stärkeren Concentrationen ist es unverkennbare Todtenstarre.

Zur Vervollständigung der Beweisführung sahen wir, wenn auch wohl überflüssiger Weise, nach, ob jene bleibende Trübung der Gefässwand, die wir noch durch Einspritzung einer Lösung von Chloroform 1 zu 5000 erhalten hatten, sich an den Mesenterialarterien etwa auch beobachten lasse, wenn ein intactes Thier durch Chloroformdämpfe aufs schwerste narkotisirt worden ist, wo doch das Blut bis zu 0,05 pCt. Chloroform (Pohl, l. c.), das ist 1 zu 2000, enthält, also zwei bis dreimal so grosse Menge wie in unserer Flüssigkeit. Selbstverständlich zeigt sich am narkotisirten Thiere keine Trübung (Gerinnung) in der Gefässwand. Nach unseren Ausführungen muss man wohl die nach Zufügung von Chloroform von den Edinburger Physiologen beobachtete Verminderung der aus eröffneten peripheren Gefässen ausfliessenden Ringer-Lösung auf materielle Schädigung der Arterienwandung und nicht auf physiologische Erregung der contractilen Elemente beziehen.

II. Ueber die Zweckmässigkeit der Zufügung von flüchtigen Analepticis zum Chloroform.

E. A. Schäfer und H. J. Scharlieb suchen gemäss ihrer Anschauung (siehe das Vorhergehende), dass die Blutdrucksenkung ausschliesslich durch Herzschwächung verursacht werde, nach Mitteln, mit denen sich diese Chloroformwirkung „antagonistisch“ verhüten liesse.

Wenn nun auch, nach dem von uns im Vorhergehenden Dargelegten die Versuche von Schäfer und Scharlieb die alte Lehre (Scheinesson) von der ständigen, wesentlichen Betheiligung des vasomotorischen Apparates nicht erschüttern, so ist doch die Schädigung des Herzens durch Chloroform, zumal bei unvorsichtiger Dosirung allerseits zugegeben. Der Gedanke jener Autoren, dem Chloroform flüchtige Mittel beizugeben, die, entgegengesetzt, das Herz excitiren, war deshalb durchaus rationell. Als wirksam in dieser Hinsicht glauben sie Ammoniak und Alcohol in Anspruch nehmen zu dürfen, da die Beimengung von Ammoniak- und Alcoholdämpfen zu den Chloroformdämpfen das Sinken des Blutdrucks verhüte. Was das Ammoniak anbetrifft, so können wir die Versuche der genannten Autoren als beweiskräftig nicht anerkennen, da aus ihren Ergebnissen ein

pharmakodynamisch-antagonistischer Einfluss des eingeathmeten Ammoniaks auf das chloroformirte Herz nicht abzuleiten ist. Sie verfielen auf das Ammoniak in Folge einer Angabe Ringer's. Ringer hat nämlich gezeigt[1]), dass Ammoniak ein Froschherz wieder zum Schlagen bringen kann, das durch Chloroform zum Stillstehen gekommen ist. Ob man dies, wie Schäfer und Scharlieb es thun, als echten Antagonismus bezeichnen soll, oder ob es nicht besser wäre, von einer additionellen Steigerung des inneren Reizes zu sprechen, braucht hier nicht discutirt zu werden. Aber Ringer liess das Froschherz wirklich mit Ammoniak in Berührung kommen. Schäfer und Scharlieb, die ihre Hunde neben Chloroformdämpfen auch Ammoniakdämpfe einathmen liessen, glauben offenbar dasselbe erreicht zu haben. Nun existirt aber eine Untersuchung von R. Magnus[2]) nach der eingeathmetes Ammoniak in der Lunge nicht resorbirt wird und also nicht zum Herzen gelangt, und dass umgekehrt das in das Blut der Pulmonalarterie gebrachte Ammoniak in der Exspirationsluft nicht erscheint: die Alveolarwand ist für NH_3 undurchlässig. Solange nun die Magnus'che Angabe nicht als irrig nachgewiesen ist, muss erklärt werden, dass die Edinburger Physiologen hier von einer unrichtigen Voraussetzung ausgegangen sind, und dass das Ammoniak in ihren Versuchen, die von ihnen angenommene antagonistisch-pharmakodynamische Wirkung nicht entfalten konnte, da es in der Lunge nicht aufgenommen wurde und nicht zum Herzen gelangte. Ob z. B. bei subcutaner oder intravenöser Beibringung das Ammoniak eine nützliche Wirkung auszuüben vermag, wäre eine Frage für sich, die wir zu prüfen keinen Anlass hatten. Und dass bei drohender Synkope Einathmung der reizenden Ammoniakdämpfe, zumal durch die Nase (wie aus Riechfläschen), nicht nützlich sei, behaupten wir natürlich nicht — das gehört aber nicht hierher. — Ausser mit Ammoniak und Ammoniak + Alcohol haben Schäfer und Scharlieb, wie gesagt, auch den Zusatz von Alcohol allein zu Chloroform erprobt, und zwar, wie sie glauben, mit Erfolg. Sie haben bei diesen Versuchen ein Gemisch von 1 Alcohol auf 9 Chloroform verwendet; dieses Gemisch gossen sie in eine Flasche auf einen Wattebausch und liessen dann das Thier aus der Flasche athmen. Die Autoren schliessen, dass nach ihren Versuchen Alcohol antagonistisch gegen Chloroform auf das Herz wirke. Hierzu hätten sie aber zu zeigen gehabt, dass eine bestimmte Menge Chloroform an Schädlichkeit verliere, wenn ihr $^1/_9$ Alcohol hinzugefügt werde. Das hätten sie aber nur dann zeigen können, wenn die Versuchsanordnung eine genaue Dosirung verbürgte. In den Versuchen der Verfasser ist das, wie wir alsbald zeigen wollen, nicht der Fall, ihre Schlussfolgerung ist also nicht zwingend, — womit natürlich das Thatsächliche ihrer Beobachtung nicht bezweifelt wird. Eine genaue Dosirung ist nämlich nur vorhanden, wenn die Thiere eine Luft athmen, in der eine ganz bestimmte, genau gemessene Menge der einzelnen Dampfarten enthalten ist. Dies aber ist in den kritisirten

1) Practitioner. Vol. XXVI. 1881. p. 436 (cit. nach Schäfer und Scharlieb, l. c. S. 335.)

2) Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 48. S. 100.

Versuchen nicht geschehen, trotzdem die Verfasser, anscheinend um diesem Gesichtspunkte gerecht zu werden, stets eine mit Chloroform- resp. Gemischdämpfen „gesättigte“ Luft einathmen liessen. Dort wird, wie bereits erwähnt, das Chloroform oder das Gemisch auf Baumwolle in der Flasche aufgegossen, aus der das Thier zu athmen hat. Die Verfasser geben jedoch nicht an, wie sie eine „Sättigung“ („air charged as strongly as possible, at the ordinary temperature of the laboratory, with the vapour to be inhaled“, S. 337) für die Dauer des Versuchs sicher gestellt haben. Aber selbst zugegeben, dass nach der Versuchsanordnung eine Sättigung möglich gewesen und durchgeführt worden sei, so wären dennoch die Versuche mit reinem Chloroform nicht vergleichbar denen mit dem Gemische (Alcohol und Chloroform). Stillschweigend nehmen die Experimentatoren an, dass, wenn sie das Gemisch von 9 Volumen Chloroform und 1 Volumen Alcohol aufgegossen haben, das Thier Chloroform etwa zu $^9/_{10}$ der Menge einathme, die es früher bei Anwendung reinen Chloroforms erhalten hatte; dies giebt ihnen auch offensichtlich die Aufklärung dafür, dass der Corneallidreflex eine Kleinigkeit früher erlischt bei Anwendung reinen Chloroforms („disappearence of the lid reflex occurs a little sooner when pure chloroform is used, but the difference is not great“, S. 339). Ferner nehmen sie an, dass der Dampf des fehlenden Volumzehntels vom Alcohol geliefert werde, und dass die in der Watte zurückbleibende Flüssigkeit auch während des ganzen Versuches zu $^9/_{10}$ aus Chloroform und $^1/_{10}$ aus Alcohol zusammengesetzt bleibe. Demgemäss glauben sie (ohne es auszusprechen), dass am Ende des Versuchs das Thier immer noch $^9/_{10}$ Chloroform und $^1/_{10}$ Alcohol und zwar in gleicher absoluter Menge wie zu Anfang inhalire. Das ist aber irrig! Denn 1) vermindert Zusatz von Alcohol (wie von jeder anderen im Chloroform löslichen Substanz) die Dampfspannung des Chloroforms und 2) verdunstet das Chloroform schneller als Alcohol, sodass der Gehalt des Gemischs an Alcohol zu-, der an Chloroform abnimmt, und progressiv sinkt dann die Spannung der Chloroformdämpfe. (Dass diese für Flüssigkeitsgemische im Allgemeinen giltigen Beziehungen auch bei einem Gemische von 1 Alcohol zu 9 Chloroform vorhanden sind, haben wir zur mehreren Sicherheit noch experimentell festgestellt.) — Mit dem vorstehend Erörterten wollten wir nichts weiter als einige der Quellen des Irrthums aufdecken, müssen es aber mangels zulänglicher Angaben dahingestellt sein lassen, wie weit die Resultate der genannten Forscher durch sie beeinflusst worden sind. Wir hielten es nun für empfehlenswerth, unter Vermeidung der besprochenen Irrthumsquellen den an sich so interessanten Gedanken jener Autoren bezüglich einer etwaigen antagonistischen, anregenden Wirkung des Alcohols auf den Gefässapparat (wie wir es ausdrücken wollen, um nichts zu praejudiciren) gegenüber der schwächenden des Chloroforms in Blutdrucks-Versuchen zu prüfen. Ausserdem wollten wir auch nicht mit einem Uebermasse von Gift, d. h. nicht mit chloroformdampfgesättigter Luft, sondern mit abgemessenem, nur genau so hohem Chloroformgehalte der Inspirationsluft arbeiten, wie eben gerade zur Herbeiführung einer lebensgefährdenden Blutdruckssenkung erforder-

lich ist. Dann musste sich zeigen, ob die Schädigung verhütet werden könne dadurch, dass die Dämpfe von $^1/_{10}$ Alcohol zur Inspirationsluft zugefügt werden. Wir stellten diese Versuche an: das Resultat war gänzlich negativ. Die Edinburger Forscher müssen also, vielleicht durch die erörterten Aenderungen der Concentrationen und der Dampfdrucke, zumal wenn in ihren Versuchen die Inspirationsluft nicht wirklich gesättigt blieb, getäuscht worden sein.

Die Grundidee unserer Methodik war folgende: Es musste ein Apparat benutzt werden, der es verbürgte, dass in ihm die beiden genau zu dosirenden Bestandtheile des Narkose-Gemisches (Chloroform und Alcohol), trotz der Verschiedenheit ihres Siedepunktes sofort nach ihrer Einbringung vollkommen verdampften. Ferner musste in dem Apparate dafür Sorge getragen sein, dass die entstandenen Dämpfe schnell zur Vermeidung von Condensation fortgeführt würden. Diese Bedingungen erfüllte uns der von Kionka construirte Apparat des hiesigen Instituts. Indem wir für die genaue Beschreibung auf Kionka's Arbeit[1]) verweisen, wollen wir hier nur erwähnen, dass das Princip des Apparates folgendes ist: Durch einen mechanischen Antrieb wird ein Glasstab in eine weite, mit dem Narcoticum gefüllte Röhre gleichmässig gesenkt, und dadurch wird pro Min. eine bestimmte Menge des Narcoticums, die durch Beschleunigung resp. Verlangsamung des Senkens verschieden gross gemacht werden kann, verdrängt und in einen Kolben getrieben. Dieser wird durch ein permanentes Wasserbad constant auf einer Temperatur von fast 100° gehalten, so dass natürlich der Alcohol ebenso gut wie das Chloroform augenblicklich in Dampfform übergeführt wird, sobald er in den Kolben gelangt ist. Die Dämpfe werden durch einen starken Luftstrom (ca. 35 Liter pro Min.) angesaugt und gelangen mit diesem Luftstrom gemischt an das Versuchsthier.

Kionka katte in seiner Arbeit Werth darauf gelegt, am nicht tracheotomirten Thiere zu arbeiten und deshalb vermittels eines Trichters das Gemisch von Luft und Narcoticumdämpfen direct auf die Einathmungsöffnungen des Thieres geleitet, diesem also eingeblasen: er nahm trotz des nicht continuirlichen Ganges der Maschine an, dass das Thier nicht Luft von wo anders her gegen den starken, vom Apparate gelieferten Strom ansaugen könne. Bei dieser Anordnung beobachteten wir aber fast jedesmal, besonders zu Anfang der Chloroformzuführung so starke Unregelmässigkeiten an der Blutdruckscurve, dass es uns wünschenswerth erschien, an tracheotomirten Thieren zu arbeiten, und so die für unsere Zwecke anscheinend recht erheblichen Fehlerquellen zu vermeiden, die von der Reizung der Nasen- und Kehlkopfschleimhaut bei nicht tracheotomirten Thieren herrührten. Um den Kionka'schen Apparat auch hierfür brauchbar zu machen, schalteten wir ein Reservoir ein. Das Luft-Narcoticumdampf-Gemisch gelangte nicht direct aus dem Apparate an das Thier, sondern wurde in eine grosse Flasche (ca. 60 Liter Inhalt) geleitet. Der Stopfen dieser Flasche war dreifach durchbohrt; durch die Bohrungen

1) Arch. internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. Bd. 7. 1900. p. 489 ff.

gingen Glasröhren, von denen zwei bis an den Boden der Flasche reichten, während die dritte kurz unter dem Stopfen endete. Von den beiden ersteren war die eine mittels eines Gummischlauches mit dem Kionka-schen Apparate, die andere mit einer kleinen Flasche verbunden, aus der das Thier einathmen musste (s. u.). Die dritte, kurze Röhre diente als Auslassventil, um eine Compression des Gasgemisches in der grossen Flasche zu verhüten. Der Aussentheil dieser Röhre war mit einem weiten, ca. 3 m langen Gummischlauch versehen, der zum Fenster hinausgeleitet wurde. Durch Einschaltung dieser langen Leitung war wohl mit Sicherheit ein Eindringen von Aussenluft in die Flasche vermieden, das übrigens bei der Stärke des nach aussen gerichteten Luftstromes ohnehin kaum zu befürchten war. Ausserdem hatten wir hierdurch noch den Vortheil, dass die mit Chloroformdampf beladene Luft, die nicht zur Narkose Verwendung fand, aus dem Zimmer hinausgeleitet wurde und uns nicht belästigte, ein Vortheil, der besonders bei länger dauernden Versuchen nicht zu unterschätzen war. — Ferner ist noch zu erwähnen, dass beim Gebrauch des Chloroform-Alcoholgemisches in geeigneter Weise durch Kühlung dafür gesorgt wurde, dass der Titer des Gemisches sich während des Versuches nicht änderte.

Im Einzelnen gestalteten sich nun unsere Versuche wie folgt: Das Kaninchen wurde tracheotomirt und die eine seiner Carotiden mit dem Hürthle'schen Kymographion verbunden. In die Tracheotomiewunde wurde eine T-förmige Canüle eingebunden, deren beide Schenkel zu zwei kleinen Flaschen führten. Diese Flaschen hatten Lippenventile; die eine gestattete nur Inspiration, die andere nur Exspiration. Nun wurde der Narkotisirungsapparat in Gang gesetzt, und zuerst die Luft aus dem Reservoir durch das Luft-Narkoticumdampf-Gemisch verdrängt. Nach ca. zwei Minuten wurde dann die kleine Inspirationsflasche mit dem Reservoir verbunden, so dass von nun an das Thier nur die Luft aus dem Reservoir zum Athmen erhielt. In allen Versuchen liessen wir das Thier stets erst Chloroform athmen und bestimmten dabei, indem wir mit unwirksamen Dosen anfingen, durch allmähliche Vergrösserung der verdampfenden Chloroformmenge diejenige Concentration an Chloroformdampf, bei der sich nach kurzer Zeit (2—3 Min.) eine zunehmende Verschlechterung der Circulation, kenntlich am progressiven Sinken des Blutdruckes, bemerken liess. Hierauf unterbrachen wir die Narkotisirung und warteten (mindestens $^1/_2$ Stunde), bis das Thier sich wieder ganz erholt und der Blutdruck seine ursprüngliche Höhe erreicht hatte. Nun wurde die Narkose mit dem Gemisch begonnen, und zwar wählten wir zunächst die Dosis des verdampfenden Gemenges so, dass die gleiche Menge Chloroform wie vorher neben dem Alcohol zur Verwendung kam. Hierzu wurde der Apparat so gestellt, dass er $^1/_{10}$ mehr von dem Alcohol-Chloroformgemisch lieferte als vorher reines Chloroform. Das Resultat war stets, dass das Gemisch genau so schädlich wirkte, wie reines Chloroform: in fast genau derselben Zeit sank der Blutdruck ähnlich schnell und progressiv ab. Jetzt unterbrachen wir nochmals die Narkose auf ca. $^1/_2$ Stunde, bis das Thier sich wieder erholt hatte, und sahen dann mit Chloroform ohne Alcohol nach, ob es

noch auf die erste Dosis in gleicher Weise wie früher reagirte oder ob es weniger widerstandfähig geworden sei. Ausnahmlos konnten wir feststellen, dass der Circulationsapparat durch die vorausgegangene Narkotisirung nicht sichtlich geändert war.

Uebrigens haben wir auch mit genau demselben Gemisch wie Schäfer und Scharlieb (9 Vol. Chlorof. auf 1 Vol. Alcohol) Versuche angestellt, indem wir, wie beschrieben, die eben stark schädliche Concentration an Chloroform feststellten und dann eine entsprechende Menge des Gemisches verdampfen liessen (beispielsweise zuerst 27 ccm in 5 Min. von reinem Chloroform und dann 30 ccm des Gemisches). Auch dies änderte nichts an dem Ergebnisse. Ja sogar, wenn wir beispielsweise die Wirkung von 27 ccm Chloroform pro 5 Min. mit der von 27 ccm des Gemisches verglichen, konnten wir keinen wesentlichen Unterschied erkennen.

Somit können wir, wenigstens fürs Kaninchen[1]), nicht zugeben, dass die gleichzeitige Einwirkung von Alcohol, der per inhalationem zur Resorption gebracht worden ist, die circulationsschädigende Wirkung des Chloroforms in erkennbarer und praktisch verwerthbarer Weise zu verhüten imstande sei. Selbstverständlich ist hierdurch kein Urtheil dahin abgegeben, dass gewissen alcoholischen Getränken überhaupt kein „analeptischer" Werth zukomme. Aber selbst wenn wir dieses im Allgemeinen zugeben, ist es keineswegs ausgemacht, dass gerade bei der Chloroformsynkope der Alcohol nützlich sei. Ferner wird ja zur Behebung von plötzlich eintretenden Schwächezuständen niemals die reine Alcohollösung gegeben: Vielmehr giebt man stets stark alcoholische Getränke, die durch Reizung von Mund und Magen Wärmegefühl erzeugen und die vermöge ihres Gehaltes an aromatischen Stoffen u. s. w. lebhafte Geruchs-, Geschmacks- u. a. Empfindungen hervorrufen. Ein Theil der analeptischen Wirkung ist also auf Bewusstseinsvorgänge zu beziehen, die von der sensiblen und sensorischen Peripherie her veranlasst werden.

Zur Entfaltung rein resorptiver analeptischer Wirkung werden bekanntlich vielfach kleine Mengen Aethyläthers von den Aerzten (subcutan) angewendet — und dies auch bei bewusstlosen Patienten. Nun geben Schäfer und Scharlieb ausdrücklich an (S. 339), dass Zugabe von $^1/_{10}$ Vol. Aether zu $^9/_{10}$ Chloroform den günstigen Effect, den sie von Alcohol sahen, nicht habe. Aber ihre Darreichungsweise kann, nach dem früher Erörterten, selbsverständlich die Frage nicht zur Entscheidung bringen. Denn wenn sie beispielsweise nur ein Mal, zu Anfang des Versuches, das Gemisch auf die Watte aufgiessen (nähere Angaben in dieser Beziehung sind von den Autoren nicht gemacht), so bekommt das Thier gerade im Anfange der Inhalation den Aether in grösserer Menge — also dann, wenn das Chloroform noch kein Unheil angerichtet hat;

---

1) An Hunden haben wir absichtlich Versuche über analeptische Wirkungen (in Beziehung auf den Blutdruck) nicht angestellt. Nicht morphinisirte Hunde sind so unruhig, dass eine etwaige Aenderung des Druckes nach irgend einem Eingriffe nicht ohne Weiteres auf diesen bezogen werden kann. Es würde hierzu einer sehr grossen Zahl von Versuchen bedürfen. Morphin anzuwenden aber konnten wir uns wegen der Häufung narkotisirender Faktoren nicht entschliessen.

und wenn der Schaden zu entstehen droht, ist der Aether wegen seiner Flüchtigkeit zum grössten Theile aus dem Gemische entwichen und das Thier, das den vorher inhalirten Aether inzwischen exspirirt hat, erhält fast reines Chloroform. Wir haben deshalb mit der oben geschilderten Methodik auch Versuche darüber angestellt, ob durch Zusatz von 1 Vol. Aether auf 9 Vol. Chloroform sich die schädliche Wirkung des Chloroforms auf die Circulation vermeiden liesse. Dies war nicht der Fall. — Ob indes kleinere, für kurze Zeit gegebene Mengen von Aether nicht doch irgend welchen analeptischen Werth haben, darf aus unseren Versuchen nicht verneint werden.

Es braucht wohl kaum noch besonders ausgesprochen zu werden, dass unsere Versuche für die Frage nach der Nützlichkeit von „Mischnarkosen", besonders Aether und Chloroform nicht in Betracht kommen. Wie experimentell (z. B. von Honigmann[1]), und wohl auch klinisch festgestellt worden ist, haben diese unleugbare Vorzüge vor der reinen Chloroformnarkose. Wir wollten nur angesichts der Behauptung Schäfer's und Scharlieb's, dass die von ihnen angewendeten geringen Mengen von Alcohol antagonistisch (analeptisch) wirkten, diese Seite der Frage strenger prüfen; wie gemeldet, war das Resultat ein negatives.

1) Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 58. S. 14 ff. d. S.-A.

XIII.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.

Ueber Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampher.

Von

Privatdocent Dr. **Heinrich Winterberg.**

(Hierzu Tafel IV—VII.)

In einer früheren Untersuchung (1) über die Wirkung des Kamphers auf das Herz und die Gefässe von Säugethieren konnte ich trotz mannigfaltiger Variation der Versuchsbedingungen weder an normalen, noch an schlecht arbeitenden, offenbar geschädigten Herzen unter dem Einflusse des Kamphers eine solche Aenderung der Herzthätigkeit wahrnehmen, welche dazu berechtigt hätte, demselben eine directe, günstige Einwirkung auf die Function des Herzens zuzuschreiben. Aber auch bezüglich der Gefässwirkung des Kamphers gelangte ich zu Resultaten, welche mit den gangbaren klinischen Vorstellungen in vielen Stücken in Widerspruch standen.

Meine Angaben wurden im pharmakologischen Institute zu Heidelberg nachgeprüft und, soweit es sich um die Gefässwirkung des Kamphers handelt, von Seligmann (2) im Wesentlichen bestätigt. Zu etwas anderen Schlussfolgerungen gelangte jedoch derselbe Autor bezüglich der Herzwirkung des Kamphers. Er leitet dieselben zunächst aus einer Versuchsreihe am Langendorff'schen Herzpräparate ab, in der sich bei einer Gesammtzahl von 21 Experimenten 5 mal überhaupt keine Wirkung des Kamphers, 5 mal eine Vergrösserung und 11 mal eine Verkleinerung der Herzcontractionen ergab.

Dadurch, dass Seligmann Temperatur- und Druckschwankungen bei seiner Versuchsanordnung ausschloss, glaubte er auch allen übrigen, aussen liegenden Ursachen von Aenderungen der Contractionsgrösse aus dem Wege gegangen zu sein, und hielt sich für berechtigt, aus den fünf beobachteten positiven Fällen, von denen übrigens bei einigen mit der Steigerung der Pulshöhe eine Verlangsamung der Schlagfolge verbunden war, zu schliessen, dass der Kampher unter besonderen, nicht näher feststellbaren Bedingungen die Contractionen des überlebenden Herzens verstärken kann.

Obwohl man den angeführten Versuchsergebnissen Seligmann's gegenüber geneigt sein könnte, die von ihm mitunter beobachtete günstige

Beeinflussung der Herzthätigkeit mehr diesen nicht näher feststellbaren Bedingungen als gerade dem Kampher zuzuschreiben, zumal wenn man die Erfahrung gemacht hat, dass das Langendorff'sche Präparat auch bei gleichbleibendem Druck und bei constanter Temperatur plötzlich und scheinbar spontan seine Contractionen zu vergrössern vermag, so könnte man dennoch Seligmann's Anschauung — aber auch nur in der von ihm gegebenen vorsichtigen Fassung — gelten lassen. Und das um so eher, als Seligmann angiebt, im Gegensatze zu diesen von ihm selbst als schwankend bezeichneten Resultaten eine sichere und constante Wirkung des Kamphers an abnorm arbeitenden Herzen gefunden zu haben, die jedenfalls die prompte Beeinflussung gewisser für die Schlagfolge des Herzens nothwendiger Apparate beweise. Es ist dies die Aufhebung des Flimmerns am überlebenden, spontan oder durch Inductionsströme zum Flimmern gebrachten Katzenherzen.

In der letzten Zeit hat Gottlieb (3) im Anschlusse an diese Mittheilungen seines Schülers berichtet, dass Kampher in entsprechender Dosis vorher intravenös injicirt auch am lebenden Herzen den Eintritt des Flimmerns bis zu einer gewissen Grenze zu verhindern vermöge, ja sogar im Stande sei, das während einer kurzen faradischen Reizung heftig flimmernde Hundeherz nach Aufhören derselben wieder zu kräftigen Contractionen anzuregen.

Mittel, welche die Widerstandsfähigkeit des Herzens gegen elektrische Reize erhöhen sollen, oder von denen angegeben wird, dass sie das schon ins Flimmern gerathene Herz wieder zum Schlagen zu bringen vermögen, sind schon von mehreren Seiten angegeben worden. So nimmt z. B. Barbera (4) an, dass Temperaturen von etwa 45° das Herz für einige Reizperioden vor dauerndem Flimmern schützen, während hingegen Gley (5) und Andere der Abkühlung des Herzens denselben Effect zuschreiben. Bei künstlich durchströmten, ausgeschnittenen Herzen kann das Flimmern nach Langendorff (6) durch Abstellung der Durchströmung aufgehoben werden. Ferner lässt sich dasselbe verhindern durch Injection grosser Mengen von Chloralhydrat nach Gley, durch Vergiftung des Herzens mit Chloroform nach Fischel (7), vielleicht auch durch Einspritzung von Conicinbromhydrat nach Prevost (8), und, selbst wenn es bereits eingetreten ist, noch beseitigen durch möglichst rasche Anwendung von Wechselströmen sehr hoher Spannung auf das ganze Thier (4800 Volt) oder auf das freigelegte Herz (240 Volt) nach Prevost und Battelli (9), endlich durch Injection von Chlorkalium nach H. E. Hering (10).

Namentlich das zuletzt genannte Mittel ist nach meiner eigenen Erfahrung sehr verlässlich und vermag mit Zuhülfenahme von Massage selbst das wiederholt im lebenden Thiere zum Flimmern gebrachte Herz von Hunden und Katzen wieder zu beleben. Aber auch das Kalium entfaltet so wie fast alle anderen angegebenen Substanzen seine Wirksamkeit nur bei gleichzeitiger starker Schädigung des Herzens, dessen Erregbarkeit es in hohem Grade herabsetzt. Ja nach M. William (11), der sagt: „a depression of the excitability of the ventricular tissue appears to favour recovery“, scheint es, dass das Flimmerphänomen um so leichter unterdrückt werden kann, je mehr erschöpft das Herz und je geringer die

Reizbarkeit desselben ist. Mit Rücksicht auf dieses Verhalten und in Erwägung des Umstandes, dass uns die Natur und die eigentliche Bedeutung der fibrillären Bewegungen des Herzens nichts weniger als klar ist, ist es nicht ohne weiteres gestattet, ein Agens, welches das Herzflimmern zu unterdrücken oder aufzuheben vermag, deshalb auch schon als ein echtes Analepticum des Herzens anzusprechen. Nun hebt aber Seligmann nachdrücklich hervor, dass sich der Kampher von den anderen Stoffen, die ähnliche Wirkung zeigen, besonders dadurch vortheilhaft unterscheide, dass er ein flimmerndes Herz fast mit völliger Sicherheit zum Schlagen bringt, ohne ihm sichtbaren Schaden zuzufügen. Gerade in diesem Umstande läge aber die hauptsächliche Bedeutung der von Seligmann neu entdeckten Eigenschaft des Kamphers. Denn die ohne Schädigung des Herzens erfolgende Aufhebung des Flimmerns durch dieses Mittel würde zum ersten Male eine constante und directe Wirkung desselben auch auf das Warmblüterherz unter bestimmten, einer experimentellen Prüfung zugänglichen Bedingungen erweisen. Dass es sich dabei um ein unter pathologischen Verhältnissen stehendes Organ handelt, kommt um so weniger in Betracht, als der von Seligmann ausgesprochene Gedanke gewiss nicht von der Hand zu weisen ist, dass der Kampher seine Wirkung namentlich geschädigten Herzen gegenüber entfalten könne.

In diesem Sinne spricht vielleicht auch die von Harnack und Witkowski gefundene Thatsache, dass der Kampher den Muscarinstillstand aufhebt, sowie neue Untersuchungen von Böhme (12), aus denen hervorgeht, dass dieses Mittel imstande ist, das durch Chloralhydrat stark verlangsamt schlagende Froschherz zu schnellerer Thätigkeit und zugleich zu vermehrter Arbeitsleistung zu veranlassen, ja dass er sogar ein durch Chloralhydrat zum Stillstand gebrachtes Froschherz zu neuer Thätigkeit anregen kann. Nach Böhme kommt dabei der Wiederbeginn der Pulsationen durch eine Wirkung des Kamphers auf die Reizerzeugung zustande.

So beachtenswerth diese und ähnliche Befunde mit Rücksicht auf die weitgehende Analogie in den physiologischen Eigenschaften des Frosch- und des Säugethierherzens auch sein mögen, so können sie dennoch für die ausgedehnte, empirische Anwendung des Kamphers als Herzmittel kaum als genügende, experimentelle Grundlage angesehen werden. Deshalb erschien es nicht überflüssig die Angaben von Seligmann und Gottlieb, welche diese Lücke wenigstens theilweise auszufüllen scheinen, durch weitere Versuche noch mehr zu erhärten. Die Bedingungen zur Gewinnung übereinstimmender Resultate schienen dabei besonders günstige zu sein. Denn einerseits stellt das flimmernde Herz ein pathologisches Object dar, welches unter ähnlichen Verhältnissen gewonnen, constantere und darum besser vergleichbare Erscheinungen aufweist, als es sonst kranke Organe zu bieten pflegen, andererseits lässt die spontane Erholung des flimmernden unter Kamphereinfluss stehenden Hundeherzens klare und entscheidende Ergebnisse erwarten.

Die von mir ausgeführten Versuche schliessen sich demnach enge an die von Seligmann und von Gottlieb beschriebenen Experimente an. Sie umfassen deshalb wie jene: 1. eine Versuchsreihe an über-

lebenden Herzen in der Langendorff'schen Anordnung, und 2. eine Versuchsreihe an dem im natürlichen Kreislaufe schlagenden Herzen.

I. Versuche am flimmernden Langendorff'schen Herzpräparate.

So wie Seligmann verwendete ich zu diesen Experimenten fast ausschliesslich Katzenherzen, die entweder spontan flimmerten oder durch eine 5'' dauernde Reizung mit tetanisirenden Inductionsströmen zum Flimmern gebracht wurden. Zur Durchströmung diente das aus einer Carotis mit Hilfe von Kochsalzinfusion möglichst vollständig gewonnene Blut des Versuchsthieres, dem man dann je nach Bedarf noch eine weitere Menge von physiol. Kochsalzlösung hinzufügte.

Gewöhnlich wurde so das Blut-Kochsalzgemisch auf ein Gesammtvolumen von 500—600 ccm gebracht und zu gleichen Theilen auf die beiden in einem Wasserbade von constanter Temperatur (35—37°) stehenden Druckflaschen vertheilt. Zur Herstellung des nöthigen Druckes und gleichzeitig zur Arterialisirung des Blutes diente eine Sauerstoffbombe mit Reductionsventil. Mit Hilfe eines durch ein Zweigrohr mit der Druckleitung in Verbindung stehenden Hg-Manometers wurde der jedesmal verwendete Druck, der gewöhnlich etwa 80 mm Hg betrug, zusammen mit den Contractionen der beiden Ventrikel auf der berussten Schleife des Hering'schen Kymographions verzeichnet. Nach einem entsprechend langen Durchflusse des Blut-Kochsalzgemisches wurde dem Herzen Kampher zugeführt. Nach der Vorschrift Seligmann's benutzte ich eine 10 proc. Concentration von Kochsalzkampher auf Kochsalzblut, indem gewöhnlich zu 300 ccm von Kochsalzblut etwa 30 ccm einer concentrirten Lösung von Kampher in physiolog. Kochsalzlösung zugefügt wurden. Die nöthige Menge von Kochsalzkampher wurde jedesmal von einer Kampher in Ueberschuss enthaltenden Vorratslösung frisch abfiltrirt.

Seligmann hat 30 derartige Versuche ausgeführt und konnte das Flimmern des überlebenden Herzens durch Kampher fast ausnahmslos aufheben. Nur in 2 Fällen versagte der Kampher. Wie viele seiner Versuche spontan flimmernde Herzen, und wie viele künstlich zum Flimmern gebrachte betreffen, ist aus keiner der beiden diesbezüglichen Publicationen ersichtlich. Von meinen Experimenten beziehen sich 8 auf Herzen, welche entweder sofort mit dem Beginne der Durchblutung flimmerten oder nach anfänglich regelmässigem Schlagen früher oder später ins Flimmern geriethen, 11 andere hingegen auf solche Herzen, welche durch faradische Reizung zum Flimmern gebracht wurden.

a) Versuche an spontan flimmernden Herzen.

I. Versuch vom 24. V. 1905. Katzenherz, Durchblutungsdruck 80 mm Hg, Temperatur 38°. Das durchströmte Herz zeigt zuerst wogende Bewegungen, dann ganz arhythmische Thätigkeit, bald aber kommt es zu deutlichem Flimmern. Nach 10' Umschaltung auf Kampher-Kochsalz-Blutmischung (30 : 300). Anhaltendes sehr lebhaftes Wogen und Flimmern. Nach Durchleitung der Kamphermischung, die etwa 12' in Anspruch nimmt, wird wieder mit Normalblut durchströmt, ohne dass sich an

den Erscheinungen etwas ändert. Es wird nunmehr die Circulation 10′ hindurch unterbrochen. Nach Wiedereinleitung der Durchblutung mit Normalblut fangen die Ventrikel langsam aber kräftig und regelmässig zu schlagen an, während der linke Vorhof flimmert, der rechte jedoch gar keine Bewegung erkennen lässt. Nach etwa 3′ beginnen unvermittelt auch die Ventrikel wieder zu flimmern und sterben in diesem Zustande ab, ohne dass Kampherdurchfluss oder abermalige Abstellung der Durchströmung irgend eine Wirkung erkennen lassen.

6 weitere Versuche an Katzenherzen, die durchblutet, anhaltend flimmerten, liessen ebenfalls nicht den geringsten Einfluss des Kamphers auf das Flimmern erkennen, obwohl 2 mal stärkere Kampher-Concentrationen: 40 : 300 und 50 : 400 verwendet, und einmal die Durchleitung der Kamphermischung schon 5′ nach Auftreten des Flimmerns begonnen wurde. Der 8. Versuch bezieht sich auf ein Hundeherz, das, nachdem es verblutet und vollständig zur Ruhe gekommen war, durch 10″ bei Rollenabstand 0 faradisch gereizt wurde. Das nach Beginn der Durchblutung lebhaft flimmernde Herz blieb durch Kampher-Blut-Kochsalzgemisch (40 : 350) unbeeinflusst, während eine 10′ später ausgeführte Sistirung der Durchströmung wieder einzelne coordinirte Schläge im Gefolge hatte.

b) Versuche an Herzen, die durch faradische Reizung in Flimmern versetzt wurden.

Die Application der inducirten Wechselströme geschah mit Hülfe zweier Häkchenelektroden, welche in einem Abstande von 4 mm gewöhnlich am Uebergange des oberen und mittleren Drittels der linken Kammer etwas nach aussen von der vorderen Coronararterie eingesetzt wurden. Dieselben standen mit einem Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparate mit einem Chromsäure-Elemente im primären Kreise in Verbindung. In jedem Falle wurde, von unwirksamen Strömen ausgehend, durch allmähliche Verringerung des Rollenabstandes die minimale Stromstärke bestimmt, welche eben hinreichte, um das Herz zum Flimmern zu bringen. Die Dauer der Reizung betrug stets 5″. Ueber die Resultate der so ausgeführten 11 Versuche geben die folgenden Auszüge aus den Versuchsprotokollen Aufschluss.

Versuch I vom 7. III. 1905. Katzenherz, Druck 90 mm Hg, Temperatur 37°. Der anfänglich sehr kräftige Herzschlag wird langsam weniger ausgiebig. Nachdem sich längere Zeit eine constante Thätigkeit ausgebildet hat, wird bei RA 13 cm gereizt. Während der Dauer der Reizung, und dieselbe noch 2′ überdauernd, sind die Contractionen der linken, besonders aber der rechten Kammer, sehr erheblich verstärkt und etwas beschleunigt, dann stellt sich wieder ganz regelmässige Schlagfolge ein. Zwei Minuten später aber bessert sich die Herzthätigkeit ohne Druck- oder Temperaturänderung scheinbar spontan, indem namentlich die Ausschläge des rechten Ventrikels so ausgiebig werden, wie gleich nach dem Beginne der Durchblutung. In diesem Stadium wird bei RA 12 cm wieder gereizt. Das Herz geräth in lebhaftes Flimmern. Nach $1^1/_2$′ wird der Blutzufluss gesperrt und nachdem völlige Ruhe eingetreten ist, durch 5′ Normalblut durchgeleitet. Es stellt sich abermals Flimmern ein, welches auch nach Umschaltung auf Kamphermischung (20 : 250) persistirt.

Versuch II vom 12. IV. 1905. Katzenherz, Temperatur 37°, Druck 80 mm Hg. Nachdem das Herz eine Zeit hindurch (5′) regelmässig und ziemlich

kräftig geschlagen hat, bessert sich bei gleichem Druck und bei unveränderter Temperatur der Herzschlag sehr wesentlich auf mehr als das Doppelte der Zuckungshöhe. Reizung bei RA 12 cm. Das Herz beginnt sofort zu wogen, ohne dass jedoch die regelmässigen Pulse ganz aufhören. Während bei aufmerksamer Betrachtung rhythmische normal ablaufende Contractionen wahrnehmbar sind, beobachtet man gleichzeitig ein beständiges Muskelspiel in Form wogender Bewegungen. Die Curve zeigt um diese Zeit nur eine wesentliche Herabsetzung der Zuckungshöhe bei geringer Beschleunigung. Schon in diesem Stadium wird nach kaum 2′ auf Kamphermischung (20 : 250) umgeschaltet. Dennoch geht das Wogen allmählich in Flimmern über. Auch eine beträchtliche Steigerung des Druckes ändert nichts an dem Wesen dieser Erscheinung, nur erfahren die einzelnen, kräftigen Schläge, welche mit dem eigentlichen Flimmern noch immer interferiren, besonders im rechten Ventrikel eine erhebliche Verstärkung. 17′ nach der Reizung wird die Circulation 5′ lang unterbrochen. Bei neuerlicher Durchströmung treten nunmehr wieder regelmässige, wenn auch sehr verlangsamte und verkleinerte Herzschläge auf.

Versuch III vom 29. IV. 1905. Katzenherz wird unmittelbar vor beginnender Durchblutung bei RA 0 durch 5″ gereizt. Das Herz führt eine Zuckung aus und bleibt dann in völliger Ruhe. Nach Beginn der Durchströmung (Druck 80 mm Hg, Temperatur 31°) flimmert das Herz durch 3′ und fängt dann plötzlich kräftig zu schlagen an. Reizung bei RA 10 cm führt wieder zu Flimmern (Fig. VII). 5′ später wird Kampherlösung (50 : 300) durchgeleitet. Dieselbe bleibt ohne jeden Einfluss, während eine Sistirung der Durchströmung nach 10′ das Flimmern aufhebt. Die durch lange Pausen von einander getrennten Contractionen werden nach wieder eingeleiteter Durchblutung mit Kamphermischung kräftig und regelmässig. Eine zweite Reizung bei RA 10 ruft abermals Flimmern hervor, das trotz fortgesetztem Kampherdurchfluss nicht mehr verschwindet. Auch längere Aufhebung der Circulation bleibt ohne Erfolg.

Versuch IV vom 9. V. 1905. Katzenherz, Temperatur 37,5°, Druck 80 mm Hg. Das kräftig, wenn auch arhythmisch schlagende Herz flimmert nach Reizung bei RA 7. 2′ später wird Kampherblut (30 : 250) durchgeleitet; nachdem fast die ganze Menge durchgeflossen ist, beginnt nach 8′ der rechte Ventrikel schwach und unregelmässig wieder zu schlagen. Der linke Ventrikel bleibt dabei scheinbar ganz ruhig, während beide Vorhöfe weiter flimmern. Nach 2′ wird wieder auf Normalblut umgeschaltet. Nach 3′ werden die bis dahin stark arhythmischen Schläge des rechten Ventrikels plötzlich bei gleichzeitiger beträchtlicher Beschleunigung und geringer Vergrösserung vollständig rhythmisch, nach weiteren 2′ aber tritt wieder Flimmern auch der rechten Kammer ein. Neuerliche Durchströmung mit Kamphermischung bleibt ohne Erfolg, dagegen führt Abstellung der Circulation abermals zu schwachen Schlägen der rechten Kammer, bei ruhendem linken Ventrikel und flimmernden Vorhöfen.

Versuch V vom 11. V. 1905. Katzenherz, Druck 50—80 mm Hg, Temperatur 37,5°. Die im Anfang der Durchblutung unregelmässige und schwache Herzthätigkeit wird erst nach Druckerhöhung auf 80 mm kräftiger, bleibt jedoch stark arhythmisch. Reizungen bei RA 13, 11, 10, 9 cm sind ohne jeden Effect, nach Reizung bei RA 7 cm erfolgt dagegen Regularisirung und erhebliche Verstärkung der Herzaction (Fig. Ia). Eine neuerliche Faradisirung bei gleichem RA führt nach kurz vorübergehender, weiterer Verstärkung zu starker Verkleinerung namentlich der Ausschläge des linken Ventrikels und zum Wiederauftreten der vorher durch den gleichen Reiz beseitigten Arhythmie (Fig. Ib). Auf dieses Stadium folgt 2′ später ein Anfall von Flimmern aller 4 Herzabtheilungen, der nach einer Dauer von $^1/_2$′ wieder einer sehr kräftigen, diesmal aber regelmässigen Herzaction Platz macht (Fig. Ic). In diesem Stadium bewirkt Faradisirung bei RA 11 wieder Verkleinerung der Ausschläge sowie geringe Arhythmie, eine zweite Reizung bei RA 10 ruft 20″ später einen neuerlichen

Flimmeranfall des ganzen Herzens hervor, der nach 15″ vorübergeht, sich aber nach kaum 1′ noch einmal wiederholt (Fig. II). Auch in der weiteren Folge treten in der Nachwirkung des gleichen Reizes Flimmeranfälle auf, die anfangs immer wieder spontan einer geregelten Schlagfolge Platz machen. Doch werden die einzelnen Anfälle, an denen stets Vorhöfe und Ventrikel betheiligt sind, immer länger, die sie unterbrechenden Perioden coordinirter Thätigkeit dagegen immer kürzer und die Einzelcontractionen weniger ausgiebig und stärker arhythmisch. Endlich persistirt das Flimmern der Kammern, und nur die Vorhöfe kehren zu geregelter Schlagfolge zurück. Durch Abstellung des Blutzuflusses gelingt es indessen das Flimmern aufzuheben und nach Wiedereinleitung der Circulation zunächst den linken, dann auch den rechten Ventrikel zu regelmässigem Schlagen zu bringen. Nach kurzer Zeit treten aber wieder Anfälle von Flimmern ein, die sich trotz Umschaltung auf Kamphermischung (30 : 250) in der gleichen Weise wie früher wiederholen und schliesslich zu persistirendem Flimmern führen. Die Durchblutung wird zum zweiten Male sistirt, sofort beginnt das Herz wieder langsam aber kräftig und regelmässig zu schlagen.

Das aus dem Apparate genommene Präparat, das inzwischen stark abgekühlt ist, schlägt bei faradischer oder galvanischer Reizung noch $^1/_2$ Stunde weiter. Auch bei übereinandergeschobenen Rollen und selbst bei einer Reizdauer von 1′ ist jedoch nur noch eine beschleunigte Schlagfolge, aber kein Flimmern zu erzielen. Das Herz verhält sich beinahe vollständig wie das eines Kaltblüters.

Versuch VI vom 22. V. 1905. Katzenherz, Druck 80 mm Hg, Temperatur 37°; nach anfänglichem Flimmern unregelmässiger, aber sehr kräftiger Herzschlag. Nach einer 5″ langen Reizung bei RA 13 cm tritt nach 17″ zunächst Verkleinerung und Verlangsamung der Contractionen beider Kammern auf und erst nach weiteren 25″ beginnt das ganze Herz typisch zu flimmern. Abstellung der Durchblutung erweist sich ebenso wie Durchströmung mit Kamphermischung (30 : 300) vollständig erfolglos.

Versuch VII vom 26. V. 05. Katzenherz, Druck 110 mm Hg, Temperatur 36°; das anfänglich flimmernde, dann wogende Herz schlägt erst nach Erhöhung des Druckes auf 110 mm kräftig und regelmässig. Reizung bei RA 15 cm durch 5″ bewirkt am linken Ventrikel Beschleunigung und Verkleinerung der Ausschläge, sodann aber lebhaftes Flimmern. Die rechte Kammer hingegen zeigt nur während der Reizung zunächst Vergrösserung der Ausschläge durch bessere Erschlaffung des Herzens, dann alternirend stärker und weniger stark verkleinerte Zusammenziehungen. Während aber die linke Kammer lebhaft flimmert, schlagen nach Aufhören der Faradisirung der rechte Ventrikel, sowie die beiden Vorhöfe in der früheren Frequenz ziemlich kräftig und regelmässig weiter (Fig. III). Nach einigen Minuten beginnt auch der linke Ventrikel wieder ganz schwach zu schlagen, doch ist die Herzthätigkeit inzwischen völlig arhythmisch geworden. 2′ später geräth diesmal das ganze Herz in lebhaftes Flimmern. Durchleitung von Kamphermischung (40 : 300) bleibt auf dasselbe ganz ohne Wirkung, hingegen vollführt das Herz nach 10′ langer Absperrung des Durchflusses nach Wiedereinleitung der Durchströmung mit Kampher einige sehr schwache aber geordnete Schläge, verfällt aber gleich darauf wieder in anhaltendes Flimmern.

Versuch VIII vom 2. VI. 1905. Katzenherz, Druck 110 mm Hg, Temperatur 30°. Das langsam aber kräftig schlagende Herz wird durch Reizung bei RA 16 cm zum Flimmern gebracht. Anfangs flimmern alle vier Herzabtheilungen, später schlagen die Vorhöfe wieder, gerathen aber wiederholt anfallsweise in Flimmern. Weder Sistirung der Durchblutung, noch Durchströmung mit Kampher (40: 300) bringt das Herz zum Schlagen.

Versuch IX vom 14. VI. 1905. Katzenherz, Druck 100 mm Hg, Temperatur 36°. Das Herz setzt mit kräftiger Thätigkeit ein, die jedoch bald durch einen 2′ lang

dauernden Anfall von Flimmern unterbrochen wird. Nach spontaner Erholung schlägt das Herz zwar mit der früheren Kraft, jedoch nicht mehr ganz regelmässig, indem Gruppenbildung der Contractionen eintritt. Umschaltung auf Kamphermischung (50:300) bleibt ohne Einfluss. Während wieder normales Blut-Kochsalzgemisch circulirt, wird mit steigender Stromstärke gereizt. Reizung bei RA 13 cm bringt das Herz zum Flimmern, welches persistirt, obwohl schon nach 30″ wieder die Kamphermischung durchgeleitet wird. Nun wird durch 10′ die Circulation unterbrochen und hierauf das Herz mit Normalblut durchströmt. Das Herz beginnt wieder zu schlagen, und zwar scheinen die langsam, aber ganz regelmässig arbeitenden Kammern ganz unabhängig von den ganz arhythmisch schlagenden Vorhöfen zu pulsiren. Bei fortschlagenden Ventrikeln beginnen die Vorhöfe plötzlich fein zu flimmern und erst nach etwa $^1/_2$′ gerathen auch die Ventrikel wieder in Flimmern.

Versuch X vom 12. XII. 1905. Katzenherz, Druck 60 mm Hg, Temperatur 37,5°. Das kräftig schlagende Herz reagirt zuerst bei Reizung mit RA 23 cm mit einer Reihe verkleinerter und beschleunigter Schläge, um nach Aufhören des Reizes nach einer kurzen Pause seine rhythmische Thätigkeit wieder aufzunehmen. Weitere Reizungen bei demselben RA sowie bei RA 22 cm blieben entweder ganz wirkungslos, oder lösen nur einzelne Extrasystolen aus. Erst eine weitere Verstärkung des Stromes auf RA 21,5 cm erzeugt wieder die frühere Wirkung, welche nunmehr bei rasch wiederholten Reizungen jedesmal etwas intensiver wird und bei einer Verlängerung der Reizungsdauer auf $5^1/_2$″ zum Flimmern führt. Aber auch hier hatte das Herz während der Reizung nur sehr rasche, wild durcheinander wogende Zuckungen gezeigt und nach Aufhören des Reizes nach einer kurzen Pause noch einen kräftigen, coordinirten Schlag ausgeführt. Dann aber stellte sich plötzlich das eigentliche, feine Flimmern ein, welches bis zum Absterben bestehen blieb, trotzdem schon nach 5′ mit der Durchleitung von Kampher-Kochsalz (25 : 250) begonnen wurde.

Versuch XI vom 15. VI. 1905. Hundeherz, Druck 100 mm, Temperatur 36°. Das regelmässig pulsirende Herz zeigt bei Faradisirung bei RA 20 cm keine Erscheinungen; bei RA 19 und $18^1/_2$ cm kommt es während der Reizung, dieselbe jedoch nicht überdauernd, zu unregelmässigen, beschleunigten und in Folge mangelhafter Erschlaffung stark verkleinerten Ausschlägen, welche bei der Inspection den Eindruck wogender Bewegungen hervorrufen. Reizung bei RA 18 cm führt zum Flimmern. Abwechselnde Speisung mit Kampher-Kochsalzlösung (30 : 300) und mit Normalblut bedingt keine weitere Veränderung, indem das Flimmern bestehen blieb. Nach 15′ wird die weitere Durchströmung 15′ lang sistirt. Nachdem wieder Normalblut durchfliessen gelassen wird, beginnt nun der rechte Ventrikel schwach, aber coordinirt zu schlagen, verfällt aber bald darauf neuerdings in flimmernde Bewegungen.

Die angeführten Versuche an spontan flimmernden oder durch inducirte Wechselströme zum Flimmern gebrachten Herzen stehen mit den Resultaten Seligmann's vielfach in Widerspruch. Keinesfalls kann aus denselben eine sichere und constante Wirkung des Kamphers erschlossen werden. In Uebereinstimmung mit meinen Beobachtungen erwähnt auch Hering (13), dass er sich von einer wirksamen Beeinflussung des flimmernden Herzens durch dieses Mittel nicht überzeugen konnte.

Vollständig unbeeinflusst durch Kampher blieben zunächst alle jene Herzpräparate, bei denen nach Beginn der Durchströmung spontan Flimmern aufgetreten war und durch längere Zeit angedauert hatte. Der mögliche Einwand, dass das Kampher-Blut-Kochsalzgemisch zu spät eingewirkt hätte, erledigt sich dadurch, dass die Anwendung desselben stets nur so lange verzögert wurde, als unbedingt nothwendig erschien, um Irrthümern durch spontane Erholung aus dem Wege zu gehen. Auch

Seligmann hat diesem Umstande Rechnung getragen, indem er die Normalperiode auf 10—15' ausdehnte. Dabei darf natürlich nicht ausser Acht gelassen werden, dass die gelegentliche Wiederherstellung coordinirter Herzarbeit auch nach mehr als 15' noch nicht als absolut sicherer Beweis für eine specifische Kampherwirkung angesehen werden kann. Bei der ausserordentlich grossen Variabilität der Erscheinungen am flimmernden Langendorff'schen Herzpräparat kann vereinzelten, positiven Befunden und namentlich solchen, welche sich der zu berücksichtigenden Fehlergrenze stark nähern, kein allzu grosser Werth beigemessen werden. Der von Seligmann als Paradigma gewählte und in Fig. 3 seiner Mittheilung abgebildete Versuch, welcher zeigt, dass ein Herz, das 18' unter Normalblut geflimmert hat, durch Kampherblut zum Schlagen gebracht wird, scheint mir in diesem Sinne noch nicht absolut beweiskräftig. Im Gegensatze zu den Angaben von Seligmann erwies sich in meinen Versuchen das zur Beseitigung des Herzflimmerns von Langendorff angegebene Verfahren der Abstellung des Durchflusses selbst in solchen Fällen noch wirksam, wo auch Durchleitung von Kamphermischung erfolglos geblieben war. Sowohl in den Versuchen an spontan, dauernd flimmernden Herzen, als namentlich bei durch elektrische Reizung zum Flimmern gebrachten Präparaten tritt diese regularisirende Wirkung der temporären Anämisirung und Erstickung des Herzens gegenüber der ohnmächtigen Kampherdurchspülung deutlich hervor. Gegen den Einwand, dass die flimmernden Herzen vielleicht auch ohne Kampherzufuhr zum Schlagen gekommen wären, spricht nach Seligmann auch die Form der Curven. Ich kann einen solchen Unterschied nicht finden und möchte gerade im Gegentheil betonen, dass die einzige diesbezüglich von Seligmann reproducirte Curve — die oben erwähnte Fig. 3 — sich ihrer Form nach vollständig mit jenen Curven deckt, die ich bei spontan nach einer längeren Flimmerperiode zum Schlagen gekommenen Herzen gewonnen habe. Man vergleiche z. B. Fig. Ic, II oder IV mit Fig. 3 Seligmann's. In allen diesen Fällen „verstärkt sich zunächst das Flimmern, um plötzlich in regelmässiges Schlagen überzugehen", wie es nach Seligmann für die Kampherwirkung charakteristisch ist. Bezüglich der Erscheinungen aber, die Seligmann als Verstärkung des Flimmerns bezeichnet, und die darin bestehen, „dass das Flimmern immer stärker, immer wilder wird, dass die verzeichneten Zacken noch grösser und unregelmässiger werden, möchte ich bemerken, dass es sich dabei eigentlich nicht um eine Verstärkung, sondern um eine Rückbildung des Flimmerns handelt, deren Wesen darin besteht, dass nach und nach wieder grössere Muskelgruppen zu gemeinsamer Action zusammentreten, dass peristaltische mit einander vielfach interferirende Wellen Anfangs noch in trägem, dann in immer rascherem Laufe über das Herz hinziehen. Es entsteht ein Wogen, ein vielfaches Zucken, und plötzlich vereinigen sich alle diese Sonderbewegungen zu einem gemeinsamen, kräftigen und ausgiebigen Schlage. Es ist nicht zu verkennen, dass dieser Modus der Wiederherstellung einer geordneten Thätigkeit, wie ihn flimmernde Herzen spontan aufweisen, und wie ihn offenbar in ähnlicher Weise Seligmann unter Kamphereinfluss gesehen und als Kampher-

wirkung gedeutet hat, in umgekehrter Reihenfolge alle jene Erscheinungen aufweist, die ein normal schlagendes Herz zeigt, wenn es von selbst oder durch einen entsprechenden Eingriff in Flimmern geräth. Auffallend verschieden ist dagegen das Verhalten flimmernder Herzen, die durch das Abstellen der Durchblutung oder durch chemische Agentien, z. B. durch Kalisalze, wieder zum Schlagen gebracht werden. Hier geht jedesmal dem Einsetzen des ersten kräftigen Schlages ein Moment völliger Herzruhe voraus, indem vorher das Flimmern vollständig aufhört. Aehnlich verhält sich auch das elektrisch gereizte Herz, jedoch nur so lange es nicht zu länger anhaltendem Flimmern gekommen ist. Hier scheint jedoch die gewöhnlich mit dem Aufhören des Reizes zusammenfallende kurze Ruhestellung des Herzens im wesentlichen die Bedeutung einer compensatorischen Pause zu besitzen, mit Hülfe deren sich das Herz nach einer Reihe von Extrasystolen auf seinen alten Rhythmus einstellt.

Das vollständig negative Ergebniss der Kampherversuche an spontan flimmernden Herzen könnte endlich den Verdacht erwecken, dass diese nur in Folge einer zu weit gehenden und auch für den Kampher irreparablen Schädigung sich gegen diesen refractär verhalten hätten. Eine solche Schädigung könnte z. B. im Versuche VIII der ersten Reihe darin gesehen werden, dass das betreffende Hundeherz vor Einleitung der Durchblutung mit einem so starken Strome und so lange gereizt worden sei, dass man zumal bei einem Hundeherzen eine Wiederherstellung normaler Schlagfolge gar nicht erwarten dürfe. Diese Vermutung trifft aber durchaus nicht zu, da ich mich wiederholt überzeugen konnte, dass ausgeblutete und erstickte, völlig ruhig stehende Hunde- oder Katzenherzen vor ihrer Wiederbelebung selbst relativ lange Zeit hindurch mit inducirten Wechselströmen gereizt werden können, ohne dadurch Schaden zu leiden. Sie nehmen durchblutet so wie sonst ihre Thätigkeit auf und können dann durch sehr schwache Ströme bei ganz kurzer Einwirkung unter Flimmern zum Absterben gebracht werden. Für die Erklärung des Flimmerphänomens ist die Thatsache, dass der elektrische Strom nur das lebende, thätige Herz in der für ihn charakteristischen Weise zu beeinflussen vermag, gewiss von Bedeutung.

Dass aber die spontan flimmernden Herzen die Fähigkeit coodinirt zu schlagen, durchaus nicht in allen Fällen endgültig verloren hatten, zeigten 2 Beobachtungen, bei denen sich die Sistirung des Blutdurchflusses wirksam erwies, während Durchströmung mit Kampher keinen Erfolg hatte.

Alle Bedenken, welche gegen die Qualität der verwendeten Herzpräparate erhoben werden könnten, müssen aber gegenüber der 2. Versuchsreihe fallen gelassen werden. Hier kamen nur solche Herzen in Verwendung, welche unter Bedingungen standen, die eine normale rhythmische Thätigkeit wenigstens bis zu dem Zeitpunkte garantirt hatten, in welchem sie durch eine faradische Reizung von entsprechender Stärke zum Flimmern gebracht worden waren. Da überdies jedesmal die minimale Stromstärke aufgesucht wurde, die zu diesem Zwecke nothwendig war, so musste um so eher erwartet werden, dass wenigstens in der Mehrzahl der Fälle

die Speisung des Herzens mit Kampher dasselbe wieder zu rhythmischer Thätigkeit erwecken werde. Es ergab sich jedoch ganz im Gegentheil bei 10 Fällen unter 11 gar keine Wirkung des Kamphers (Versuche I—III und V—XI), obwohl mit der Durchleitung desselben des öfteren schon zu einer Zeit begonnen wurde, wo nach Seligmann eine spontane Erholung noch erwartet werden kann (Versuche II, III, X). Dass aber die Fähigkeit dieser Herzen, coordinirt zu schlagen, durchaus nicht vollständig vernichtet war, zeigt der Erfolg der Abstellung der Durchströmung in den Versuchen II, III, IV, V, VII, IX und XI.

Nicht ganz eindeutig ist der Versuch IV b, wo bei einem zum Flimmern gebrachten Herzen nach 10 Minuten während Speisung mit Kamphermischung die rechte Kammer zu schlagen beginnt. Da aber die Vorhöfe zu flimmern fortfahren, und die rechte Kammer bei der folgenden Durchleitung von Normalblut, wenn auch nur vorübergehend, eine weitere Besserung ihrer Thätigkeit aufweist, abermals in Flimmern verfallen, wohl noch durch Aufhebung der Circulation, nicht aber durch Kampher zum Schlagen gebracht werden kann, so dürfte auch dieser Versuch kaum als beweisend im Sinne von Seligmann angesehen werden können. Ganz besonderes Interesse nimmt der Versuch V in Anspruch. Hier kommt es, wie auch im Versuche VI, im Gefolge faradischer Reizung nach einer merkwürdig langen Latenzzeit, die in Fig. I c fast 2 Minuten, in Fig. II 20 Secunden beträgt, zum Flimmern des Herzens, das aber nicht persistirt, sondern wieder geregelter Schlagfolge Platz macht. In der Folge aber wiederholt sich das Flimmern in Form einzelner Anfälle von immer längerer Dauer stets von neuem, um endlich bestehen zu bleiben.

Durch Abstellung der Durchblutung gelingt es zwar, das Herz vorübergehend zu geordneter Thätigkeit zu bringen, bald aber treten wieder Anfälle von Flimmern auf. Obwohl man nun in diesem Falle, wo das Herz an und für sich schon das Bestreben und die Fähigkeit erkennen lässt, zu geregelter Schlagfolge zurückzukehren, erwarten müsste, dass der Kampher wenigstens ebenso günstig einwirken müsste, wie vorher oder nachher die Sistirung der Durchblutung, so widerspricht dennoch die thatsächliche Beobachtung dieser nach Seligmann gewiss berechtigten Voraussetzung. Die Unmöglichkeit, das erkaltete, aus der Circulation ausgeschaltete Herz nochmals zum Flimmern zu bringen, kann unter diesen Umständen um so weniger als Kampherwirkung aufgefasst werden, als ein ähnliches Verhalten des öfteren nach langsamer Abkühlung des Herzens nicht nur von mir, sondern auch von anderen beobachtet worden ist.

Die bisher angeführten Versuche liefern demnach gewiss keine Bestätigung für die von Seligmann gemachte Entdeckung, dass der Kampher sicher und constant das spontan entstandene oder durch elektrische Reizung erzeugte Flimmern aufzuheben vermöge.

Da indessen Seligmann ausdrücklich hervorhebt, alle Vorsichtsmaassregeln berücksichtigt zu haben, welche genügend beachtet ihn bei seinen Versuchen vor einer Verwechselung der Kampherwirkung mit einer ohne jedes Zuthun erfolgenden Wiederherstellung regelmässiger Schlag-

folge schützen mussten, so ist es, zumal der Publication Seligmann's keine genaueren Versuchsprotokolle beigegeben sind, nicht möglich, in allen Fällen die differenten Ergebnisse meiner in ähnlicher Weise angestellten Experimente befriedigend zu erklären. Einen Versuch aber, der ihm besonders beweisend erscheint, theilt Seligmann etwas ausführlicher mit, und gerade dieser besitzt kaum das ihm beigelegte Gewicht. „Das zur Rhythmicität neigende Herz eines jungen Thieres flimmerte nach elektrischer Reizung, begann aber nach einiger Zeit wieder zu schlagen. Nach Einleitung von Kampherblut wurde die elektrische Reizung wiederholt. Doch die vorher prompte Wirkung blieb aus, trotzdem die gleiche Stromstärke angewandt, die gleiche Stelle des Herzens gereizt, alle Bedingungen die gleichen geblieben waren."

Das würde nun allerdings die Wirksamkeit des Kamphers besser beweisen als alles andere, wenn wirklich, wie Seligmann voraussetzt, alle Bedingungen die gleichen geblieben wären. Das ist aber nicht der Fall, wie dies aus Seligmann's eigener Curve ersichtlich ist, welche zeigt, dass die Contractionsgrösse des Herzens nach dem spontanen Aufhören des Flimmerns fast um die Hälfte geringer geworden ist. Seligmann berücksichtigt nicht, dass der Zustand des Herzens durch die längere Zeit anhaltenden Flimmerbewegungen Veränderungen erfahren kann, und dass deshalb dieselbe Stromstärke an der gleichen Stelle des Herzens angewandt, dennoch nicht die gleichen Wirkungen auslösen muss.

Dass aber thatsächlich der Zustand des Flimmerns für das Verhalten des Herzens dem faradischen Strome gegenüber von nachhaltigem Einflusse sein kann, lehrte mich zunächst folgende Beobachtung:

Das Herz einer curaresirten Katze wurde faradisch gereizt und bei RA 12 cm zum Flimmern gebracht. Nach 1 Minute begann dasselbe wieder zu schlagen. Nun wurde wieder gereizt, allein es kam bei RA 12, 11, 10 und 9 cm nur zu starker Arhythmie und erst die Reizung bei RA 8 cm führte wieder zum Flimmern. Dasselbe sistirte wie das erste Mal nach einiger Zeit und nun blieben Reizungen bei $7^1/_2$, 7 und $6^1/_2$ cm RA ohne Erfolg. Nach Annäherung der Rollen auf 6 cm flimmerte das Herz wieder, und nachdem abermals Erholung eingetreten war, musste der Strom bis auf 3 cm RA verstärkt werden, ehe er neuerdings Flimmern hervorbrachte. Als dasselbe sistirt hatte, konnte es erst bei RA 1 cm nochmals hervorgerufen werden, hielt dann aber bis zum Absterben an. Die Contractionsgrösse war stufenweise jedesmal nach wiederhergestellter rhythmischer Thätigkeit erheblich geringer geworden, als vor der Reizung.

Die weitere Verfolgung dieses Verhaltens lehrte, dass dasselbe des öfteren namentlich in solchen Fällen festgestellt werden konnte, bei denen das Flimmern längere Zeit angehalten hatte und dann von Contractionen mit stark verkleinerten Amplituden gefolgt war. Auch am Langendorff'schen Präparate, das durch Unterbrechung der Circulation wieder zum Schlagen gebracht wurde, war häufig eine bedeutende Verstärkung des Stromes nöthig, um nochmals Flimmern hervorzurufen. Auch hier zeigte sich gewöhnlich eine stufenweise Abnahme der Contractionsgrösse.

Bei Meerschweinchen hat Prévost (8) ähnliche Verhältnisse beob-

achtet. Er spricht von einer Art von Gewöhnung durch die erstmalige elektrische Reizung, so dass die folgenden Reizungen nur schwächeres und immer kürzer dauerndes Flimmern zur Folge haben. Natürlich dürfen die einzelnen Reize nicht allzu rasch aufeinander folgen. Ganz regelmässig muss nach Wiederbelebung eines durch faradische Reizung zum Flimmern gebrachten Herzens durch intracardiale Injection von KCl der Strom erheblich verstärkt werden, um neuerlich Flimmern auszulösen. In diesen Fällen könnte jedoch das Kalisalz die veränderte Reaction des Herzens dem gleichen Reize gegenüber bedingen.

Gewiss geht aber aus diesen Beobachtungen hervor, dass gerade der von Seligmann als besonders schlagend in den Vordergrund gestellte Versuch auch ohne die Annahme einer specifischen Kampherwirkung erklärt werden kann.

II. Versuche am normal schlagenden Hundeherzen.

Schon Seligmann hat die Frage aufgeworfen, ob der Eintritt des Flimmerns auch am lebenden Herzen durch Kampher verhindert wird. Er machte zugleich darauf aufmerksam, dass für eine Aufhebung des Flimmerns die Verhältnisse am lebenden Herzen viel ungünstiger liegen, da das im Körper flimmernde Herz seinen eigenen Kreislauf unterbricht und dadurch die dauernde Durchblutung seiner Gefässe mit kampherhaltigem Blut unmöglich macht.

Gottlieb hat deshalb in Ergänzung der Untersuchungen seines Schülers Experimente ausgeführt, bei denen er durch eine der elektrischen Reizung vorangehende, intravenöse Kampherinjection die Widerstandsfähigkeit des Herzens zu steigern suchte. Um mit grösserer Sicherheit eine etwa abweichende Reaction auf den Einfluss des Kamphers beziehen zu können, wählte Gottlieb zu diesen Versuchen ausschliesslich Hunde. Die Stärke des angewandten Stromes wurde so bemessen, dass sie hinreichte, um ein normales Hundeherz zum Flimmern zu bringen. Während nun bei flimmernden Hundeherzen, von seltenen Ausnahmen abgesehen, ein spontaner Wiederbeginn der Contractionen nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren so gut wie ausgeschlossen ist, fand Gottlieb in 7 Experimenten, dass das Hundeherz nach Kampherzuführung niemals auf die erste Reizung hin dauernd flimmert. Nur während der Reizung tritt nach Gottlieb Flimmern ein, dasselbe überdauert aber die Anlagerung der Elektroden nur wenige Secunden, und alsbald setzt das Herz wieder mit einer kräftigen Contraction zu rhythmischen Schlägen ein. Ueberdies hebt Gottlieb noch besonders hervor, dass an mit Kampher vorbehandelten Hunden auch eine in Pausen von 1—2 Minuten wiederholte Faradisation noch nicht zu dauerndem Flimmern führe, ja dass es in einem Falle 7-, in einem anderen Falle 5-mal möglich war, das Herz nur während der Reizung zu heftigem Flimmern zu bringen. Dieses Verhalten des unter Kampherwirkung stehenden Hundeherzens glaubte Gottlieb durch eine Curve zu illustriren, welche zeigt, dass der Blutdruck mit dem Beginn der elektrischen Reizung des Herzens sogleich absinkt und während der Reizung auf dem niedrigen Stande verharrt, um

mit Eintritt rhythmischer Thätigkeit sofort wieder zu steigen. In der Deutung dieser Curve geht Gottlieb wohl über das durch dieselbe thatsächlich Dargestellte hinaus. Von der Annahme ausgehend, dass die Blutdruckcurve ein getreues Abbild des zeitlichen Verlaufes der Erscheinungen am Herzen sei, supponirt Gottlieb für die Dauer der durch Faradisation bedingten Drucksenkung nicht nur eine zeitliche, sondern auch eine ganz bestimmte, qualitative Aenderung der Herzthätigkeit, nämlich den Zustand des Herzflimmerns. Schon S. Mayer (14) macht darauf aufmerksam, dass gerade im vorliegenden Falle die Manometeraussagen nicht hinlängliche Anhaltspunkte zur richtigen Beurtheilung bieten.

Pulslosigkeit und Absinken der Blutdruckcurve kann eben auch ohne eigentliches Flimmern des Herzens dann zu Stande kommen, wenn bei Coordinations- oder Rhythmusstörungen anderer Art, z. B. bei gehäuften Extrasystolen, die einzelnen Contractionen der linken Kammer zu schwach sind, um die halbmondförmigen Klappen zu öffnen. Eine graphische Verzeichnung des Herzflimmerns ist deshalb nur durch Aufnahme der Bewegungen der Herzmuskulatur selbst möglich. Den Beweis hierfür mögen die folgenden Versuche erbringen.

In denselben wurde nicht nur der Blutdruck, sondern gleichzeitig auch die Zuckungen des suspendirten Herzens registrirt. Zu den einzelnen Experimenten dienten ebenfalls nur Hunde, die entweder mit Kampher in der von Gottlieb gewählten Dosirung — 2 bis 3 ccm 1 proc. Kampherlösung in 40 proc. Alkohol pro Kilo — oder mit der entsprechenden Menge 40 proc. Alkohols allein vorbehandelt waren. Zur Controlle wurden normale Hunde verwendet. Die Anordnung der Versuche war im Wesentlichen die von Gottlieb beschriebene. Nur wurden nicht Ströme von bestimmter Stärke applicirt, sondern es wurde stufenweise von unwirksamen bis zu tödtlichen Strömen fortgeschritten. Dadurch sollte individuellen Abweichungen Rechnung getragen werden, während eine günstige Einwirkung des Kamphers gleichzeitig um so deutlicher hervortreten musste. Die Häkchenelektroden waren, so gleichgültig auch die Applicationsstelle nach den Angaben fast aller Autoren für den Reizeffect ist, dennoch dem Vorgehen Gottlieb's gemäss in der Gegend der vorderen Coronararterie am Uebergang des oberen in das mittlere Drittel des linken Ventrikels angebracht. Als primäre Stromquelle zur Erzeugung der inducirten Wechselströme diente der Strassengleichstrom, dem ein entsprechender, in allen Versuchen gleichbleibender Widerstand vorgeschaltet war. Die Dauer der Reizung betrug ausnahmslos zwei Secunden.

a) Versuche an mit Kampher-Alkohol vorbehandelten Hunden.

Versuch I vom 25. X. 1905. Hund 5,6 kg, leicht curaresirt, r. A. und r. V. suspendirt. Blutdruck bei Beginn des Versuchs 80 mm Hg. Durch die V. jugularis werden in 1'20" 17 ccm 1 proc. Kampherlösung in 40 proc. Alkohol einfliessen gelassen. Das Herz wird schwer geschädigt, die Vorhof- und Ventrikelschläge sind sehr verlangsamt und stark verkleinert, der Blutdruck sinkt auf 20 mm Hg. Reizung bei RA 25 und 23 cm ohne jeden Effect, dagegen führt eine 2" lange Reizung bei RA 17 cm, nach vorübergehender Beschleunigung der Herzschläge, zu tödtlichem Flimmern.

Versuch II vom 27. X. 1905. Hund 4 kg, leicht curaresirt, r. A. und l. V. suspendirt. Injection von 10 ccm alkoholischer 1 proc. Kampherlösung durch die V. jugularis in 3'. Der Blutdruck 50 mm erfährt durch die Injection keine wesentliche Aenderung, obwohl der l. V. eine geringe, der r. A. eine sehr bedeutende Abschwächung seiner Ausschläge zeigt. 15" nach Beendigung des Kamphereinflusses wird mit der faradischen Reizung begonnen. Dieselbe bleibt von RA 25—19 cm ohne jeden Effect. Die je 2" dauernden Reizungen bei RA 18, 17, 16 und 15 cm bewirken arhythmische, stark verkleinerte und beschleunigte Herzcontractionen, wobei die Blutdruckcurve sehr stark und jäh absinkt und gar keine Pulse erkennen lässt. Die Inspection des Herzens lehrt aber, dass in diesem Stadium die Herzaction wohl sehr ungeordnet ist, dass aber immer noch einzelne, wenn auch wenig ausgiebige Herzschläge erfolgen. Dieselben sind auch in Form unregelmässiger aber deutlich ausgebildeter Zacken an der Kammercurve zu erkennen. Mit wachsender Stromstärke überdauert die Periode beschleunigter, uncoordinirter, wogender Herzthätigkeit immer länger die 2" betragende Reizdauer, ja nach der Reizung bei RA 15 cm nimmt das Herz erst nach 7" seine rhythmische kräftige Action wieder auf. Reizung durch 2" bei RA 14 cm führt anfangs ebenfalls zu den Erscheinungen des Herzwogens, d. h. zu dem Auftreten wild durcheinanderflutender, zuckender Bewegungen, die aber immer noch durch wahrnehmbare Pausen getrennt bleiben. Plötzlich aber, nachdem die faradische Reizung schon lange beendigt war, tritt unter gleichzeitiger Blähung des Herzens jenes charakteristische, auf kleinste Muskelpartien beschränkte pausenlose Flimmern auf, das trotz eingeleiteter Massage bis zum Tode fortdauert.

Versuch III vom 31. X. 1905. Hund 4,9 kg, leicht curaresirt, l. A. und r. V. suspendirt. Blutdruck 130 mm Hg, fällt nach Injection von 12 ccm 1 proc. alkoholischer Kampherlösung in die Jugularis, die in 2' einfliessen, unter Verkleinerung der Vorhofsausschläge und bei scheinbar unverändert kräftigen V.-Zusammenziehungen bis auf 40 mm Hg. Faradisation bei RA 25—22 cm ohne Effect; RA 21—18 cm bewirkt 2" lange Tetanisirung eine immer tiefere und jedesmal länger dauernde Blutdrucksenkung. Während die Carotiscurve fast keine Pulse verzeichnet, vollführt der r. V. stark beschleunigte, arhythmische, sehr verkleinerte Contractionen in systolischer Stellung, wobei der Vorhof nur unwesentlich verkleinerte und beschleunigte Zusammenziehungen bei gleichzeitiger Tonusabnahme erkennen lässt. Reizung bei RA 17 cm bedingt anfangs ebenfalls nur beschleunigte, arhythmische und sehr verkleinerte Kammerpulsationen, die aber nach Aufhören der Faradisation ganz plötzlich unter Blähung des Herzens zu tödtlichem Flimmern führen.

Versuch IV vom 14. XI. 1905. Hund 8 kg, leicht curaresirt, r. A. und r. V. suspendirt. Blutdruck 80 mm Hg, Injection von 20 ccm 1 proc. alkoholischer Kampherlösung in die Jugularis innerhalb 5'. Während der Injection anfänglich unter Muskelkrämpfen, Drucksteigerung auf 180 mm Hg bei gleichzeitiger Verstärkung der A.- und Verkleinerung der V.-Ausschläge. Gegen Ende der Injection Senkung des Druckes auf 40 mm Hg, sehr bedeutende Verkleinerung der A.-Contractionen und Blähung des rechten Vorhofs, Kammerschlag kräftig. Nach eingetretener Erholung 2' nach Beendigung der Injection bei einem Drucke von 40 mm Faradisation; dieselbe bewirkt von RA 24—20 cm Unregelmässigkeiten extrasystolischen Charakters, die Blutdruckcurve zeigt tiefen Abfall und nur einzelne, aufgesetzte, kräftige Pulse. Reizung bei RA 19 cm, an der Kammercurve kräftige, beschleunigte, extrasystolische Contractionen, die Blutdruckcurve scheinbar pulslos. Reizung bei RA 18,5 cm führt zu tödtlichem Flimmern.

Versuch V vom 20. XI. 1905. Hund 3,7 kg, leicht curaresirt, r. A. und r. V. suspendirt, Blutdruck 106 mm Hg. Intravenöse Injection von 9 ccm Kampher-Alkohol in 5'. Reizung von RA 25—21 cm ohne Effect, von RA 20—18 cm beschleunigte Ventrikelschläge, an der Blutdruckcurve verlangsamte, kräftige Pulse; Tetanisirung bei RA 17, 16,5 und 16 cm bewirkt beschleunigte, arhythmische, aber immer noch kräftige Kammercontractionen, bei gleichzeitigem tiefen Abfall der Blutdruckcurve, die voll-

ständig pulslos erscheint. Reizung bei RA 15,5 cm ruft zunächst dieselben Erscheinungen hervor, nach Aufhören des Reizes kommt es aber nicht wieder zur Herstellung rhythmischer Thätigkeit, sondern etwa 10″ später lösen sich die unregelmässig zuckenden Bewegungen in feines Flimmern auf, das bis zum Absterben des Herzens anhält.

Versuch VI vom 21. XI. 1905. Hund 3,3 kg, leicht curaresirt, r. A. und r. V. suspendirt, Blutdruck 125 mm Hg. Reizung bei RA 25 cm bewirkt Wogen des Ventrikels, Verkleinerung der Vorhofausschläge und tiefe Drucksenkung. Hierauf werden in 5′ 8,25 ccm Kampher-Alkohol intravenös injicirt. Blutdruck nach der Injection 100 mm Hg. Reizung bei RA 25 cm ist nach Beendigung des Kamphereinflusses wirkungslos, bei RA 24 cm kommt es jedoch wieder zu beschleunigten und verkleinerten, unregelmässigen Ventrikelschlägen. Die A.-Contractionen sind gleichzeitig ohne auffallende Aenderung der Frequenz sehr abgeschwächt. Die Blutdruckcurve sinkt tief ab. Bei Verstärkung des Stromes durch allmälige Verringerung des RA um je 0,5 cm bleiben die Erscheinungen in der Hauptsache unverändert, sie überdauern nur die Zeit der Reizung immer länger, der Blutdruck sinkt jedesmal etwas tiefer ab, und auf der Carotiscurve erscheinen gar keine Pulse mehr, während die Kammercurve zum Theil noch recht kräftige Zusammenziehungen verzeichnet (Fig. V). Bei RA 19 cm kommt es nach Aufhören der Reizung gleichzeitig am Vorhof und Ventrikel zum Flimmern, das nicht mehr sistirt.

Die angeführten Versuche, von denen nur der erste wegen der durch ein zu rasches Einfliessen des Alkohols gesetzten Schädigung nicht als ganz vollwerthig zu bezeichnen ist, lassen im Gegensatz zu den Angaben von Gottlieb keine wesentliche Beeinflussung des flimmernden Hundeherzens durch Kampher, der in einer entsprechenden Gabe im Voraus intravenös einverleibt worden ist, erkennen. Dieser abweichende Befund ist um so auffälliger, als die Dosirung der alkoholischen Kampherlösung einfach und absolut zuverlässig ist.

In keinem einzigen der diesbezüglichen Experimente vermochte das durch den Minimalreiz zum Flimmern gebrachte Herz spontan wieder zu geregelter Schlagfolge zurückzukehren. Dagegen fand die Vermuthung volle Bestätigung, dass die von Gottlieb reproducirte Curve keineswegs ein getreues Abbild der Erscheinungen am Herzen liefert, und dass aus dem Absinken der Blutdruckcurve auch dann nicht gefolgert werden kann, dass das Herz flimmert, wenn gleichzeitig gar keine Pulse verzeichnet werden. An der Suspensionscurve der Herzkammern können sogar relativ kräftige, nur wenig arhythmische, wenn auch ziemlich frequente Contractionen erscheinen, die dennoch nicht im Stande sind, Pulswellen von solcher Stärke zu erzeugen, dass sich diese bis in den Aufnahmsapparat fortzupflanzen vermögen. Als Beispiel für dieses Verhalten verweise ich auf die dem Versuche VI entnommenen Fig. V a und c. Der Marke entsprechend wird das erste Mal bei RA 20,5 cm, das zweite Mal bei RA 19,5 cm durch 2″ gereizt. Der Blutdruck fällt sofort tief ab, Pulse werden nicht mehr verzeichnet, trotzdem flimmert das Herz nicht, sondern er erfolgen beschleunigte, abgeschwächte, mehr weniger arhythmische Schläge, die bei der Inspection den Eindruck wild durcheinander wogender Zuckungen erwecken. Erst die nach $1^1/_2$′ folgende Reizung bei RA 19 cm führt zum Flimmern des Herzens, aber auch hier flimmert, wie die Curve zeigt, das Herz nicht sofort, sondern erst in der Nachwirkung des Reizes.

Auch die graphische Aufnahme der Kammerbewegungen ist jedoch nicht immer hinreichend, um mit Sicherheit stark arhythmische, sehr abgeschwächte Contractionen und das eigentliche Flimmerphänomen auseinander halten zu können. Schon in Fig. Vb könnte man diesbezüglich in Zweifel sein, während man in Fig. VI bei der dem RA 17,5 cm entsprechenden Reizung ohne gleichzeitige Inspection des Herzens aus den von der r. Kammer verzeichneten, kleinen, zitternden Bewegungen wohl ohne Weiteres den Schluss ziehen würde, dass das Herz flimmere. Dies traf aber in keinem der beiden Fälle zu, sondern durch genaue Beobachtung konnte hier wie dort festgestellt werden, dass während der Reizung durch deutliche Pausen von einander getrennte, einzelne Zuckungen abliefen, die von verschiedenen Punkten ausgehend mit einander vielfach zu interferiren schienen.

Dieses dem eigentlichen Flimmern gewöhnlich vorausgehende Stadium des Wogens und Wühlens wurde allerdings bei mit Kampher vorbehandelten Hunden nie vermisst, konnte an denselben Herzen wiederholt hervorgerufen werden und war bis zu einer gewissen Grenze einer spontanen Rückbildung fähig, obwohl jedesmal die Reizströme verstärkt wurden. Die Angabe Gottlieb's, dass unter Kamphereinfluss stehende Hundeherzen bis zu 7 Mal während der Faradisation zu heftigem Flimmern gebracht werden konnten und trotzdem nach dem Aufhören des Reizes wieder zu rhythmischer Thätigkeit einsetzten, stände auch mit meinen Befunden in guter Uebereinstimmung, wenn man dieselbe auf jene geschilderte Periode wogender Bewegungen beziehen könnte.

Thatsächlich ziehen auch die meisten Autoren zwischen dem Wogen des Herzens und dem Phänomen des Flimmerns keine scharfe Grenze. Nur Bezold (15) unterscheidet genauer ein Stadium der Unregelmässigkeit, wo der Ventrikel nicht mehr eigentlich pulsirt, sondern sich wurmartig, peristaltisch, flimmernd zusammenzieht und ein zweites, das des gänzlichen regellosen, pausenlosen Flimmerns, dem dann bald der Stillstand des Ventrikels folgt. Andere Forscher, z. B. Hering[1]), legen bei der Charakterisirung des Flimmerns das Hauptgewicht auf den Umstand, dass dieses den Reiz überdauert.

In Wirklichkeit lässt sich aber auf Grund dieser Merkmale eine für alle Fälle gültige Abgrenzung nicht geben. Schon im ersten Stadium existirt nach Bezold eine eigentliche Systole und Diastole nicht mehr, indem zu jeder Zeit irgend ein Theil der Ventrikelwand in Contraction, ein anderer in Erschlaffung begriffen ist; desgleichen überdauert nicht selten auch das Wogen und Wühlen den Reiz mehr weniger lange und geht, ohne dass es zu eigentlichem Flimmern kommt, wieder in die normale Schlagfolge über.

Es ist freilich durchaus unwahrscheinlich, dass das Wogen und Wühlen einerseits und das Flimmern des Herzens andererseits dem Wesen nach verschiedene Phänomene bedeuten. Nehmen wir an, dass durch den elektrischen oder durch einen anderen entsprechenden Reiz zuerst einzelne, dann immer zahlreichere Herde automatischer Thätigkeit ent-

1) Nach einer mündlichen Mittheilung.

stehen, bis endlich in jedem einzelnen Muskelelemente die ihm innewohnende Fähigkeit zu automatischer Thätigkeit erweckt ist, so wird uns der ganze Complex der Erscheinungen verständlich.

Eine ähnliche Anschauung scheint auch Hofmann (16) zu vertreten, indem er das Flimmern durch die Annahme erklärt, dass durch eine sehr starke Reizung alle Muskelbündel zu maximal frequentem Schlagen gebracht werden, wobei sie sich wegen ihrer individuell verschieden hohen Erregbarkeit ungleichzeitig contrahiren müssen.

Stellen also diese beiden Erscheinungen nur verschiedene Grade der Auflösung der sonst einheitlichen Bewegung des Herzmuskels in eine Anzahl ungleichzeitiger Zuckungen grösserer und kleinerer Muskelbündel dar, so sind doch die Bilder des Herzwogens und -flimmerns in der Regel scharf genug entwickelt, um mit Sicherheit auseinander gehalten werden zu können.

Das wogende Herz, so ungeregelt, so wild und so vielfach durcheinanderzuckend seine Bewegungen auch sein mögen, lässt immer noch Zusammenziehungen grösserer Muskelpartien, durch merkliche Ruhepausen getrennt, erkennen. Die Bewegung des flimmernden Herzens im Ganzen ist dagegen völlig pausenlos, wenn auch die einzelnen Partien einen regelmässigen Wechsel von Zusammenziehung und Erschlaffung in oft noch zählbarer Frequenz aufweisen. Dabei erscheint die Oberfläche anfangs von rascher oder langsamer hintereinander ablaufenden, heftigeren oder sanfteren Wellenzügen durchfurcht, bis später verhältnissmässige Ruhe eintritt. Gleichwohl verräth das auf der feuchten Oberfläche spiegelnde Licht ein tausendfaches Zittern und Vibriren, ein unaufhörliches Heben und Senken kleiner und kleinster Muskeltheilchen. Der Anblick dieser zahllosen, bewegten Punkte verleitet leicht zu einer Ueberschätzung der Geschwindigkeit der Flimmerbewegung.

Wenn auch die Zuckungen des wogenden Herzens nicht kräftig genug sind, um den Blutdruck auf seiner Höhe zu erhalten, so reichen sie dennoch aus, um eine stärkere Blähung des Herzens zu verhindern. Ja es kann sich sogar unter dem Einflusse der elektrischen Reizung, wie das übrigens schon von Fischel beschrieben worden ist, während des Wogens durch Zunahme des Tonus das Volumen des Herzens verkleinern. Es erheben sich dann während der Reizung die Fusspunkte der Ventrikelcurven und erreichen erst nach Aufhören derselben das ursprüngliche Niveau. In Fig. V a und c ist dieses Verhalten an der Ventrikelcurve ziemlich gut ersichtlich.

Im Gegensatze dazu erweitert sich beim flimmernden Herzen stets der mittlere Umfang der Ventrikel und das Herz kann die höchsten Grade der Blähung aufweisen. Diese Volumzunahme wird gewöhnlich auf eine infolge der Inductionsreizung eintretende, hochgradige Erschlaffung des Herzens zurückgeführt. Das ist jedoch nicht immer der Fall, sondern es handelt sich dabei meist nur um eine secundäre Erscheinung. Das flimmernde Herz ist ausser Stande, das zuströmende Blut auszuwerfen, und dasselbe dehnt deshalb die Herzhöhlen so weit als möglich aus.

Am künstlich durchströmten Herzen, wo eine solche Retention des Blutes ausgeschlossen ist, treten die wahren Verhältnisse viel reiner

hervor, und es zeigt sich, dass das Flimmern des Herzens durchaus nicht immer mit einer Ausdehnung desselben verbunden ist, sondern dass der Tonus unverändert bleibt, ja selbst eine beträchtliche Erhöhung erfahren kann.

Von vornherein sollte man eigentlich erwarten, dass während des Flimmerns der mittlere Umfang des Herzens gleich bleiben müsse, da sich ja gleichzeitig ein Theil der Muskelfasern im Zustande der Zusammenziehung, ein anderer in Erschlaffung befindet. Thatsächlich trifft das auch für einen grossen Theil der Fälle zu, wie das Fig. VII, dann auch Fig. III und IV zeigen.

Verkleinerung des Herzens während des Flimmerns durch Verharren desselben im systolischen Zustand illustrirt Fig. VIII, a und b. Dieselbe zeigt bei a den spontan erfolgenden Uebergang vom Flimmern zum rhythmischen Schlagen, wobei namentlich der rechte Ventrikel sehr stark erschlafft, um dann bei b, wo das Herz durch Inductionsreizung wieder zum Flimmern gebracht wird, in den früheren Zustand des erhöhten Tonus zurückzukehren. Beispiele für eine primäre Vergrösserung des Volumens während des Herzzitterns geben Fig. I c und II.

Während unter gewöhnlichen Verhältnissen die Differenzirung zwischen dem Zustande des Wogens und Flimmerns meist leicht möglich ist, kann sie unter besonderen Umständen grössere Schwierigkeiten machen. So z. B., wenn gleichzeitig der Vagus gereizt wird, oder wenn es zu Flimmern einzelner Herzabtheilungen kommt.

Faradische Reizung während des Vagusstillstandes bedingt bei ausgesprochen hypodynamem Zustande des Ventrikels bisweilen nur so schwache Contractionen, dass die Entscheidung, ob das Herz flimmert oder nur sehr unregelmässig arbeitet, kaum möglich ist.

Flimmern der Ventrikel bei schlagenden Vorhöfen und umgekehrt Flimmern der Vorhöfe bei schlagenden Ventrikeln ist eine häufige Erscheinung und bietet für die Beurtheilung keine Schwierigkeit, da es sich ja gewöhnlich nur um Feststellung des Zustandes der Ventrikelthätigkeit handelt. Dagegen ist halbseitiges Flimmern des Herzens oder Flimmern eines Vorhofes, besonders aber einseitiges Flimmern einer Kammer ziemlich selten. Gley und Fischel haben solche Fälle beschrieben. In Fig. III ist eine diesbezügliche, auch durch Inspection sichergestellte Beobachtung dargestellt. Man sieht, dass der linke Ventrikel typisch flimmerte, während die rechte Kammer noch ziemlich rhythmisch und kräftig fortschlug.

Etwas schwerer deutbare Uebergangsstadien zwischen Wogen und Flimmern wurden ferner in einzelnen Fällen am Langendorff'schen Präparate und an den Vorhöfen des im eigenen Kreislaufe zum Flimmern gebrachten Herzens beobachtet, indem ausgesprochenes Flimmern von einzelnen, gröberen Zuckungen unterbrochen wurde, oder indem namentlich an den Vorhöfen neben rhythmischen Schlägen gleichzeitig flimmernde Zusammenziehungen der Randpartien wahrgenommen wurden.

In der Regel lässt sich, nachdem man mit den geschilderten Erscheinungen vertraut geworden ist, der Zustand des Wogens von dem des Flimmerns mit einem grossen Grade von Sicherheit unterscheiden. Für

die Frage der Kampherwirkung ist diese Unterscheidung von entscheidender Bedeutung. Denn der Schwerpunkt der Versuche Gottlieb's liegt in der Angabe, dass das in Flimmern versetzte, fast unrettbar dem Tode verfallene Hundeherz bis zu einer gewissen Grenze durch Kampher regelmässig wieder zum Schlagen gebracht werden kann.

Die Ergebnisse meiner Experimente widersprechen zunächst gerade in diesem springenden Punkte den von Gottlieb erhobenen Befunden. Wurde das unter Kamphereinfluss stehende Hundeherz durch den schwächsten dazu nöthigen Strom zum Flimmern gebracht, dann hielt dasselbe ohne Ausnahme bis zum Absterben an. Ja, das Flimmern hörte mit dem Aufhören des Reizes nicht nur auf, sondern es entwickelte sich trotz der vorangeschickten Kampherinjection in vielen Fällen erst in der Nachwirkung der Inductionsreizung und war auch dann stets letal.

Von dem dem eigentlichen Flimmern bei entsprechender Reizabstufung meist vorangehenden Wogen können sich aber, wie die nachfolgenden Versuche darthun, auch nur mit Alkohol behandelte und selbst ganz normale Hundeherzen zu wiederholten Malen vollkommen erholen.

b) Versuche an mit 40proc. Alkohol vorbehandelten Hunden.

Versuch I vom 4. XI. 1905. Hund, 2,8 kg, leicht curaresirt, r. A. und r. V. suspendirt. Intravenöse Injection von 7 ccm 40proc. Alkohol in 1'. Absinken des Druckes von 60 auf 30 mm Hg. Verkleinerung der A.- und V.-Ausschläge. Nachdem dieselben wieder kräftig geworden sind, wird bei RA 25 und 24 cm ohne Effect faradisch gereizt. Von RA 23—20 cm zeigt der V. beschleunigte, theils kräftige, theils ganz schwache Contractionen; die A.-Schläge sind etwas abgeschwächt und frequenter, der Blutdruck sinkt, und es gelangen nur seltene, aber kräftige Pulse zur Ausprägung. Von RA 19—16,5 cm werden die Reizeffecte insofern intensiver, als ihre Dauer die Zeit der Reizung länger übertrifft. Die Carotiscurve zeigt während der Drucksenkung keine Pulse mehr, die A.-Schläge sind immer mehr abgeschwächt und stark beschleunigt, die Ventrikelcontractionen sind sehr frequent, bald sehr deutlich ausgeprägt, bald nur als sehr kleine Zacken angedeutet. Es lässt sich deshalb aus der Kammercurve nicht immer mit Sicherheit entscheiden, ob das Herz während der Reizung noch schlägt, während die Inspection deutlich die wogenden und zuckenden Bewegungen grösserer Muskelgruppen erkennen lässt. Nach dem Aufhören des Reizes oder bald darauf stellt sich nach einer längeren Pause sofort wieder die ursprüngliche kräftige und rhythmische Thätigkeit ein. Reizung bei RA 15 cm führt sofort zu dauerndem Flimmern der Kammern und 15" später auch zu Flimmern der Vorhöfe (Fig. VI).

Versuch II vom 9. XI. 1905. Hund, 3,3 kg, leicht curaresirt, r. A. und r. V. suspendirt. Intravenöse Injection von 8,25 ccm 40proc. Alkohol in 4'. Blutdruck fällt nach der Injection von 80 auf 40 mm Hg, die A.-Schläge werden etwas schwächer, gewinnen aber bald wieder die ursprüngliche Stärke. Auch der Blutdruck steigt an und erreicht schliesslich eine Höhe von 100 mm Hg. Sowie sich das Herz zu erholen beginnt, wird faradisch gereizt und zwar zunächst von RA 25—22 cm ohne Effect. Von RA 21—17,5 cm zeigt der r. V. während der Reizung und dieselbe überdauernd frequentere, arhythmische Schläge, die den Eindruck des Wogens hervorrufen. Die A.-Contractionen werden erst von RA 19 cm angefangen abgeschwächt, die Blutdrucklinie sinkt jedesmal tief ab und verzeichnet des öfteren gar keinen Puls. Bei RA 16,5 cm kommt es zu tödtlichem Flimmern.

Versuch III vom 13. XI. 1905. Hund, 5 kg, leicht curaresirt, l. A. und r. V. suspendirt. Intravenöse Injection von 12,5 ccm 40proc. Alkohol in 2'. Blutdruck

fällt von 120 auf 60 mm Hg, steigt aber während der Tetanisirung wieder bis auf 104 mm Hg an. Faradisation von RA 24—19 cm ohne Effect. Bei RA 18, 17,5 und 17 cm zeigt das Herz während der Reizung die schon beschriebenen, wogenden Bewegungen bei gleichzeitiger tiefer Blutdrucksenkung. Reizung bei RA 16,5 cm ruft letales Flimmern hervor.

Versuch IV vom 23. XI. 1905. Hund, 8 kg, leicht curaresirt, r. A. und r. V. suspendirt. Intravenöse Injection von 20 ccm 40proc. Alkohol in $3^1/_2$'. Blutdruck sinkt von 85 auf 50 mm Hg und beträgt am Ende des Versuches 60 mm. Faradische Reizung von RA 25 cm angefangen wirksam. Beschleunigte, arhythmische, stark abgeschwächte Kammer- und Vorhofsschläge, Absinken der Blutdruckcurve anfangs mit aufgesetzten, seltenen, kräftigen Pulsen, später ganz pulslos. Die Kammercurve zeigt schliesslich von RA 19,5 cm angefangen so unregelmässige und kleine Zacken, dass nur durch directe Beobachtung des Herzens erkannt werden kann, dass während der Reizung zwar sehr arhythmische, wogende Bewegungen, aber kein pausenloses Flimmern eintritt. Erst Reizung bei RA 18 cm führte unter gleichzeitiger, starker Blähung des Herzens zu tödtlichem Flimmern.

Nach den Angaben Gottlieb's war zu erwarten, dass zwischen den mit Kampher-Alkohol und den nur mit Alkohol allein vorbehandelten Hundeherzen wesentliche Differenzen bei der Inductionsreizung hervortreten würden. Aber auch diese Vermuthung fand keine Bestätigung.

Das durch den Minimalreiz hervorgerufene Flimmern war auch in dieser Versuchsreihe jedes Mal tödtlich. In allen 4 Versuchen ging dem Flimmern bei allmähliger Reizabstufung eine Periode des Herzwogens voran, die dieselben Charaktere aufwies, welche an den mit Kampher-Alkohol vergifteten Herzen beobachtet worden waren. Die Curven Fig. V und die Fig. VI, erstere von einem mit Kampher-Alkohol, letztere von einem nur mit Alkohol vorbehandelten Hunde (Versuch Ib) stammend, lassen nach keiner Richtung eine wesentliche Abweichung hervortreten, trotzdem im letzteren Falle die einzelnen Reizungen viel rascher aufeinander folgten. Das Herz konnte hier 8 Mal (die letzten 5 Reizungen sind auf der Curve Fig. VI ersichtlich) während der je 2″ langen Reizung zu heftigem Wogen gebracht werden und nahm nach Aufhören der Reizung jedes Mal nach einer kurzen auf der Curve wohl ausgeprägten Pause seine rhythmische Thätigkeit wieder auf. Die Erscheinungen an der Blutdruckcurve sind in beiden Fällen sowohl untereinander gleich, als auch mit den an der von Gottlieb reproducirten Curve durch die Reizungen bedingten Veränderungen identisch.

Sollten sich also die Angaben Gottlieb's auf das Phänomen des Herzwogens im Sinne der im vorigen Abschnitte gegebenen Auseinandersetzungen beziehen — und die von ihm dargestellte Curve unterstützt diese Annahme — so würden sie auch dann keineswegs für eine specifische Wirkung des Kamphers auf das mit Inductionsströmen gereizte Herz sprechen. Denn das Ergebniss meiner Experimente ist sowohl bei mit Kampher in alkoholischer Lösung, als auch bei mit 40 proc. Alkohol allein vorbehandelten Hunden hinsichtlich der Reizeffecte mit inducirten Wechselströmen in allen Stadien der Wirkung dasselbe.

c) Versuche an normalen Hunden.

Versuch I vom 30. X. 1905. Hund, 3,8 kg, Curare, r. A. und r. V. suspendirt. Blutdruck 120 mm Hg. Reizung bei RA 21 cm ohne Effect. Bei RA 20 cm tiefe Drucksenkung mit einzelnen Pulsen, Wogen des Ventrikels und Vorhofs. Eine 2malige Wiederholung der Faradisation bei demselben RA bleibt ganz ohne Einfluss, dagegen flimmert das Herz nach Steigerung der Stromstärke auf RA 19 cm sofort tödtlich.

Versuch II vom 7. XI. 1905. Hund, 4,2 kg, Curare, r. A. und r. V. suspendirt. Blutdruck 60 mm Hg, Reizung bei RA 23 cm unwirksam. Von RA 22—15,5 cm beschleunigte und arhythmische Kammerschläge bei gleichzeitiger starker Blutdrucksenkung. Auf der Carotiscurve erscheinen dabei einzelne, kräftige Pulse. Reizung bei RA 15 cm bewirkt anfangs Wogen, das aber nach Aufhören des Reizes in Flimmern übergeht.

Versuch III vom 11. XI. 1905. Hund, 5 kg, Curare, r. A. und r. V. suspendirt. Blutdruck 40 mm Hg (an Sepsis erkranktes Thier). Reizung von RA 25 cm an wirksam; beschleunigte, arhythmische, abgeschwächte Ventrikel- und Vorhofscontractionen, Druckabfall, tödtliches Flimmern bei RA 16 cm.

Versuch IV vom 22. XI. 05. Hund, 7 kg, Curare, r. A. und r. V. suspendirt. Blutdruck 110 mm Hg. Von RA 25 cm angefangen bei jeder Reizung starke Verkleinerung und Beschleunigung der V.-Schläge und tiefe Drucksenkung, wobei die Carotiscurve wiederholt ganz pulslos erscheint. Bei der Inspection scheint das Herz während jeder Reizung wild zu wogen und nimmt erst nach Aufhören derselben nach einer kurzen, aber deutlichen Pause seine rhythmische Thätigkeit wieder auf. Nach der 7. Reizung bei RA 21 cm persistiren die wogenden Bewegungen und gehen 10″ später in typisches Flimmern über.

Versuch V vom 5. XII. 1905. Hund, 3,6 kg, Curare, Blutdruck 100 mm Hg; Reizung von RA 25—18 cm ohne Effect. Bei RA 17 cm kommt es sofort zu tödtlichem Flimmern.

Versuch VI vom 7. XII. 1905. Hund, 4,3 kg, Curare, Blutdruck 75 mm Hg. Reizung von RA 25—15,5 cm ohne jeden Effect. Bei RA 15 cm flimmert das Herz sofort letal.

Versuch VII vom 3. I. 1906. Hund, 5 kg, Curare, Blutdruck 110 mm Hg. Reizung von RA 27 cm angefangen wirksam, bedingt steile Blutdrucksenkung mit einzelnen Pulsen und verkleinerte, beschleunigte, arhythmische Kammerschläge. Mit wachsender Stromstärke werden diese Erscheinungen immer intensiver, der Druck fällt immer tiefer ab, es gelangen keine Pulse mehr zur Ausbildung und bei RA 21,5 cm tritt letales Flimmern ein.

Betrachten wir nunmehr die Wirkung der bis zu tödtlicher Stärke gesteigerten Inductionsreizung an normalen Hundeherzen, so sehen wir zunächst bei 4 Versuchen (II, III, IV und VII) genau dasselbe Verhalten, wie es auch die unter Kampher- oder Alkoholwirkung stehenden Tiere gezeigt hatten. Dem tödtlichen Flimmern geht eine Periode des Wogens voraus, das in Versuch IV erst nach der siebenten Reizung zum Flimmern führt. Die verzeichneten Blutdruck- und Suspensionscurven dieser Herzen sind mit den Fig. V u. VI in jedem Detail so vollkommen übereinstimmend, dass ich eine Reproduction derselben unterlassen kann.

Abweichend davon verhalten sich die 3 anderen Versuche I, V und VI. Hier ist die Periode des Wogens entweder nur angedeutet, wie in Versuch I, oder sie fehlt vollständig, wie in den Versuchen V und VI. Das vorsichtig abgestufte Reizminimum war hier auch schon die zum letalen Flimmern führende Stromstärke.

Aehnliche Beobachtungen haben auch Gley und Fischel, letzterer

sogar an dem so schwer in Flimmern zu versetzenden Kaninchenherzen gemacht.

Die Deutung dieses Befundes ist nicht ganz einfach. Einerseits könnte man auf Grund desselben eine besondere Unempfindlichkeit des normalen Herzens gegenüber tetanisirenden Reizen annehmen, so dass dasselbe erst auf Ströme von grösserer Stärke, dann aber allerdings sofort mit tödtlichem Flimmern reagirt. Andererseits wird man vielleicht mit mehr Recht und in ungezwungener Weise dieses Verhalten auf eine erhöhte Empfindlichkeit des Herzens beziehen wollen.

William (11) erwähnt eine wahre Ueberempfindlichkeit, bei der ein schwacher, faradischer Strom, die Berührung mit einem heissen Draht, ein leichtes Ritzen mit einer Nadelspitze oder die geringe Reibung des Ventrikels an einem vorstehenden Rippenende genügt, um Flimmern zu erzeugen, und giebt an, sie dann beobachtet zu haben, wenn die Herzthätigkeit gestört und durch verschiedene Ursachen, z. B. zeitweiligen Respirationsstillstand, plötzliche Blutdrucksenkung etc. beeinträchtigt wurde. Seine Angabe, dass jene Ueberempfindlichkeit rasch vorübergehe, sowie die angeführten ätiologischen Momente lassen an einen durch die plötzliche Störung gesetzten Reizzustand denken.

Die Stromstärke, bei welcher der minimale Reiz letal wirkte, war jedoch keineswegs so gering, um für eine besonders erhöhte Reizbarkeit zu sprechen; im Versuch VI ist sogar ein vergleichsweise starker Strom nöthig, um das Flimmern als erste Reactionserscheinung auszulösen. Es ist deshalb nicht möglich, über den eigentlichen Grund dieses bisweilen beobachteten Verhaltens des normalen Herzens etwas Bestimmtes auszusagen.

In der folgenden Tabelle sind für die 3 besprochenen Versuchsreihen einerseits die durch allmählige Reizabstufung eruirten Schwellenreize, andererseits die zum letalen Flimmern führenden Reizstärken in mm R.A. übersichtlich zusammengestellt.

a) Mit Kampher-Alkohol vorbehandelte Thiere			b) Mit 40proc. Alkohol vorbehandelte Thiere			c) Normale Thiere		
No.	Schwellenreiz in mm RA	Letaler Reiz in mm RA	No.	Schwellenreiz in mm RA	Letaler Reiz in mm RA	No.	Schwellenreiz in mm RA	Letaler Reiz in mm RA
I.	220	170	I.	230	150	I.	200	190
II.	180	140	II.	210	165	II.	220	150
III.	210	170	III.	180	165	III.	250	160
IV.	240	185	IV.	250	180	IV.	250	210
V.	200	155	—	—	—	V.	170	170
VI.	240	190	—	—	—	VI.	150	150
—	—	—	—	—	—	VII.	270	215

Es beträgt demnach für die mit Kampher vorbehandelten Thiere der Schwellenreiz, d. h. die Stromstärke, auf welche das Herz zuerst reagirt, durchschnittlich 215 mm RA, der letale Reiz 168 mm RA.

Die mit Alkohol vergifteten Herzen reagirten zuerst bei einem RA

von durchschnittlich 217 mm und flimmerten bei RA 165 mm. Bei den normalen Hunden lag der Schwellenreiz bei RA 215 mm und der tödtlich wirkende bei 177 mm.

Es verhalten sich also die mit Kampher-Alkohol und die mit Alkohol behandelten Hunde auch hierin gegen den faradischen Strom fast vollständig gleich. Es bedarf bei beiden der gleichen Stromstärke, um die ersten Störungen des Rhythmus zu erzeugen, und das Herz geht bei demselben RA in beiden Fällen flimmernd zu Grunde. Daraus geht hervor, dass der Kampher nicht im Stande ist, das Herz gegen die deletären Folgen der Reizung mit Wechselströmen zu schützen.

Das normale Herz erwies sich gegen die faradische Reizung im Durchschnitt um ein wenig empfindlicher. Doch ist auch hier der Unterschied eigentlich recht geringfügig. Da schon Hoffa und Ludwig (17) fanden, dass das Flimmern um so lebhafter hervortrete, je frischer und unversehrter die Herzsubstanz ist, so ist diese Differenz genügend durch die Schädigung erklärt, welche das Herz in den beiden ersten Versuchsreihen durch die hohe Alkoholdosis erfährt. Wenn man auch den Alkohol sehr langsam und vorsichtig einfliessen lässt, so zeigt doch die Abschwächung der Vorhof- und manchmal auch der Ventrikelcontractionen an, dass der einströmende 40 proc. Alkohol nachtheilig wirkt. Ohne Verzeichnung der Vorhof- und Ventrikelcontractionen kann diese Schädigung leicht übersehen werden. Dazu kommt noch die durch den Kampher und Alkohol bedingte, sehr beträchtliche Blutdrucksenkung, welche nach den Erfahrungen Bezolds ebenfalls im Stande ist, den Eintritt des Flimmerns zu erschweren.

Die Reactionsbreite, d. h. die Differenz zwischen dem Schwellenreiz und dem letalen Reiz war in den beiden ersten Versuchsreihen annähernd gleich und schwankte zwischen 40—50 mm. Dagegen war bei den normalen Herzen der Spielraum, innerhalb dessen man vom Wogen bis zum Flimmern gelangte, etwas geringer und betrug 38 mm. Dabei sind jedoch die Fälle, wo der Schwellenreiz gleich dem letalen Reiz war, eingerechnet. Lässt man diese weg, so erhält man für die normalen Herzen eher eine etwas erhöhte Reactionsbreite.

Ob der Alkohol auf die Reactionsbreite von Einfluss ist, möchte ich dahingestellt sein lassen, da diese Frage nicht systematisch untersucht wurde. In einem Falle wurde der Schwellenreiz nach der Injection von Alkohol um 10 mm RA höher gefunden als vorher, in einem anderen blieb er dagegen auch auf der Höhe der Alkoholwirkung unverändert.

Die Feststellung des Schwellenreizes und der minimalen letalen Reizgrösse hat gegenüber der Versuchsanordnung Gottlieb's den Vortheil, Irrthümer, die bei einer kleineren Versuchsreihe von dem individuellen Empfindlichkeitsgrade der verschiedenen Thiere gegen den Inductionsstrom abhängen, mit grösserer Sicherheit auszuschliessen. Gottlieb hat mit einem Strome von bestimmter Stärke gearbeitet, von dem er annehmen zu können glaubte, dass er normale Thiere unbedingt töte. Die Anzahl der Controllversuche ist nicht angegeben. Da auch eine Feststellung, inwieweit die angewendete Stromstärke den durchschnittlich zum Auslösen

des Flimmerns nöthigen Minimalreiz übersteigt, fehlt, kann man sich kein eigenes Urtheil darüber bilden, in welcher Entfernung von der möglichen Fehlergrenze sich die Experimente Gottlieb's bewegen. Bei meinen Controllversuchen ergab sich, dass die tödtliche Stromstärke bei normalen Hunden zwischen 210 und 150 mm RA gelegen war.

Ich wählte deshalb einen voraussichtlich für den normalen Hund tödtlichen Strom von 130 mm RA, um den Befund Gottlieb's, dass das Hundeherz nach Kampherzuführung niemals auf die erste Reizung hin dauernd flimmert, auch nach seinem Verfahren, nur mit selbst ausgewertheter Stromstärke zu prüfen.

Versuch vom 22. XII. 1905. Hund, 7,3 kg, leicht curaresirt, r. A., r. V. suspendirt, Blutdruck 90 mm Hg. Intravenöse Injection von 18 ccm 1 proc. Kampherlösung in 40 proc. Alkohol in $4^1/_2$'. Blutdruck nach der Injection 80 mm Hg. $^1/_2$' nach vollendeter Injection wird der linke Ventrikel bei RA 13 cm durch 2" faradisirt. Das Herz beginnt sofort zu flimmern und stirbt flimmernd ab.

Es zeigte sich also, dass trotz der vorangeschickten Kampherinjektion schon bei der ersten Reizung tödtliches Flimmern von einem Strome hervorgerufen wurde, dessen Stärke nicht allzu weit von derjenigen entfernt war, welche von normalen Herzen manchmal noch tolerirt wird.

Ein ganz analoges Resultat hatte ein Experiment an einer Katze.

Versuch vom 4. V. 1905. Katze, curarisirt, hatte zu einem plethysmographischen Versuche gedient. Das Herz schlug kräftig, der Blutdruck betrug 140 mm Hg. Es wurden 30 ccm conc. Kampher-Kochsalzlösung durch die Jugularis injicirt und sofort darauf der l. V. bei RA 13 cm gereizt. Es kam momentan zum Flimmern, das bis zum Absterben andauerte.

Zum Schlusse möchte ich noch erwähnen, dass ich auch Langendorff'sche Herzpräparate von Katzen mit Kochsalz-Kampher vorbehandelte und dann in der gewöhnlichen Weise faradisch reizte. Von den ausgeführten 4 Versuchen war nur der Ausfall eines einzigen derart, dass er als Kampherwirkung imponiren konnte, indem das betreffende Herz nach dem Durchfluss der Kamphermischung durch faradische Reizung überhaupt nicht zum Flimmern gebracht werden konnte.

Die Bedingungen dieses Versuches waren aber etwas abweichende; das Herz begann erst nach einer sehr langen, mehr als 10' betragenden Flimmerperiode noch während der Durchleitung von Normalblut zu schlagen, und als es dann nach Umschaltung auf Kampherblut (50 : 500) mit steigenden Stromstärken faradisch gereizt wurde, blieb jedes Mal nach der Reizung eine bedeutende Frequenzabnahme und Verkleinerung der Contractionsgrösse zurück. Mit Rücksicht auf diese Umstände wird man das Verhalten dieses Herzens nur mit grosser Reserve durch directe Kampherwirkung erklären können. Und das um so weniger, als es bekannt ist, dass sich das Herz mancher Katzen durch eine ganz besonders grosse Resistenz gegen die Schädigung durch elektrische Reizung auszeichnet.

Es sei hier folgende einschlägige Beobachtung eingeschaltet:

Versuch vom 15. IX. 1905. Katze, leicht curaresirt, r. A. und r. V. suspendirt. Durch Reizung des rechten Vorhofs wird dieser sowie die Ventrikel zum Flimmern gebracht. Das Flimmern des Ventrikels sistirt mit dem Auf-

hören der Reizung, während der Vorhof noch eine Zeit lang weiterflimmert.

Sodann wird der rechte Ventrikel direct gereizt. Bei RA 14 cm tritt die erste Reaction, bestehend in Verkleinerung und Beschleunigung der A.- und V.-Contractionen, auf. Wiederholte Reize bei gleichem RA sind sodann wirkungslos und erst nach Annäherung der Rolle auf 11 cm hat die Reizung wieder Effect, um bei Wiederholung gleichfalls zu versagen. Die folgenden Reizungen, bei denen die Rollen jedesmal um 5 mm genähert werden, bedingen stets Verkleinerung und Beschleunigung der Vorhofs- und Ventrikelcontractionen, doch sind die Erscheinungen an den Kammern meist viel weniger ausgeprägt als an den Vorhöfen. Selbst bei übereinandergeschobenen Rollen geräth das Herz trotz mehrfach wiederholter Reizung nicht ins Flimmern.

Die übrigen drei während kräftigen Schlagens mit Kampher-Kochsalz vorbehandelten Katzenherzen konnten durch faradische Reizung leicht zu persistirendem Flimmern gebracht werden und in einem Falle war sogar, wie ich es bei normalen Hundeherzen sah, der wirksame Minimalreiz auch schon genügend, um dauerndes Flimmern auszulösen.

Auch diese Versuche, in denen die Bedingungen für die Entfaltung der Kampherwirkung wohl die denkbar günstigsten sind, schliessen eine constante Beeinflussung des Flimmerphänomens durch Kampher aus.

Zusammenfassend seien aus den vorliegenden Untersuchungen folgende Punkte hervorgehoben:

1. Eine constante und sichere Wirkung des Kamphers auf das überlebende, spontan oder künstlich zum Flimmern gebrachte Herz ist nicht nachweisbar.

2. Die vereinzelten positiven Befunde entbehren jeder Beweiskraft, da ihre Zahl die durch die individuell verschiedene Resistenz mancher Herzen gegen den faradischen Strom gezogenen Grenzen nicht überschreitet.

3. Der Inductionsstrom vermag nur das lebende und thätige Herz zu schädigen, lässt dagegen das überlebende, ruhende Herz unbeeinflusst.

4. Nach einer längeren Flimmerperiode in ihrer Contractionsfähigkeit und Schlagfrequenz dauernd geschädigte Herzen können häufig erst nach beträchtlicher Verstärkung des elektrischen Reizes wieder zum Flimmern gebracht werden.

5. Eine günstige Beeinflussung des rhythmisch schlagenden Herzens durch Kampher wurde in keinem Falle beobachtet.

6. Der zum Flimmern führende Reiz kann mitunter eine auffallend lange, bis $^1/_2{}'$ betragende Latenzzeit besitzen.

7. Das mit Kampher vorbehandelte Hundeherz flimmert stets bis zum Absterben fort, auch wenn es durch den Minimalreiz zum Flimmern gebracht worden ist. Bei Anwendung eines entsprechend starken Stromes flimmert es auch schon nach der ersten Reizung dauernd.

8. Die minimale zu letalem Flimmern führende Stromstärke ist die gleiche bei mit Kampher-Alkohol oder nur mit Alkohol vorbehandelten Hundeherzen und nur unwesentlich geringer bei normalen Hunden.

9. Wogen und Flimmern des Herzens sind nur graduell verschiedene Zustände. Sie bieten jedoch differente, genügend charakteri-

stische Bilder. Das wogende Hundeherz ist einer spontanen Erholung fähig, das flimmernde stirbt in diesem Zustande regelmässig ab.

10. Bei normalen Hundeherzen ist bisweilen das vorsichtig abgestufte Reizminimum schon die zum letalen Flimmern führende Stromstärke.

11. Der Tonus des flimmernden Herzens kann sowohl unverändert bleiben, als auch eine Herabsetzung oder Steigerung erfahren.

Litteratur.

1. Winterberg, Pflüger's Archiv. Bd. 94. 1903. S. 455.
2. Seligmann, Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 52. S. 333. 1905 und Inaug.-Dissertation „Ueber den Einfluss des Kamphers auf das Warmblüterherz". Heidelberg 1904.
3. Gottlieb, Zeitschr. f. exp. Patholog. u. Therapie. Bd. 2. 1905. S. 384.
4. Barbera, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 36. S. 259. 1898.
5. Gley, Arch. de Physiol. norm. et patholog. Vol. 23. p. 735. 1891.
6. Langendorff, Pflüger's Archiv. Bd. 61. S. 291. 1895.
7. Fischel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 38. S. 228. 1897.
8. Prévost, Revue médicale de la Suisse Romande. 1898. No. 11.
9. Prévost et Battelli, Journ. de Physiol. et de Patholog. générale. 1899. No. 3. p. 399.
10. H. E. Hering, Centralbl. f. Physiol. 1903. Heft 1. S. 1.
11. William, Journ. of Physiol. Vol. 8. p. 296. 1887.
12. Böhme, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 52. S. 346. 1905.
13. H. E. Hering, Centralbl. f. Physiol. Bd. 19. No 5. 1905.
14. S. Mayer, Sitzb. d. W. Ak. Bd. 68. III. S. 74.
15. Bezold, Untersuchgn. aus d. phys. Laboratorium in Würzburg. 1867. I. S. 256.
16. F. B. Hofmann, Nagel's Handbuch d. Physiol. Bd. 1. S. 240.
17. Hoffa u. Ludwig, Zeitschr. f. rationelle Medic. Bd. 9. S. 107. 1849.

XIV.

Aus der II. med. Klinik in Berlin.

Ueber Eiweissimmunität und Eiweissstoffwechsel.

2. Mittheilung.

Von

Dr. **Ulrich Friedemann** und Dr. **S. Isaac.**

In einer vorhergehenden Mittheilung (Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. I. H. 3) haben wir über die Veränderungen des Stoffwechsels nach parenteraler Eiweisszufuhr bei verschiedenen Thierspecies und ihre Abhängigkeit von der Immunität berichtet. Als wichtigstes Resultat ergab sich, dass bei Ziegen die subcutane Zufuhr von Eiereiweiss eine Erhöhung der Stickstoffausscheidung im Harn nicht zur Folge hatte, während bei Hunden die parenterale Einverleibung von Eiereiweiss und Pferdeserum stets von einer Stickstoffausscheidung gefolgt war, die ungefähr dem injicirten N entsprach. Diese Verhältnisse beziehen sich jedoch nur auf nicht vorbehandelte Thiere, bei immunisirten Ziegen rief hingegen die Injection des zur Vorbehandlung benutzten Eiweisskörpers eine starke Mehrausscheidung von Stickstoff unter Auftreten schwerer Krankheitserscheinungen hervor.

An diese Befunde lässt sich eine Reihe von Fragen anschliessen, die zum Theil bereits in der vorhergehenden Mittheilung erörtert wurden und deren weitere Behandlung wir in Aussicht stellten. Wir sind nunmehr seit Jahresfrist mit der experimentellen Durcharbeitung dieses Gebietes beschäftigt und hoffen demnächst ausführlicher über die Ergebnisse dieser Untersuchungen berichten zu können. Da jedoch in Folge grosser technischer Schwierigkeiten die völlige Erledigung der in Aussicht genommenen Versuche noch einige Zeit in Anspruch nehmen dürfte, so erlauben wir uns in Kürze einen Theil unserer Versuche mitzutheilen, welche uns für die Beurtheilung der vorliegenden Erklärungsmöglichkeiten von grosser Wichtigkeit erscheinen, zumal dieselben Fragen berühren, welche in einer während der Fortführung unserer Arbeit erschienenen Mittheilung von Hamburger und Sluka[1]) erörtert werden und die genannten Autoren zu einer von der unserigen abweichenden Interpretation führen.

1) Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 50.

Die Folgen parenteraler Eiweissinjectionen und das Schicksal der eingeführten Substanzen waren ja bereits mit einer anderen Methode, nämlich der biologischen Reaction studirt worden (Dungern, Hamburger u. s. w.). Von besonderem Interesse schien es uns nun, die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen mit denen der eben erwähnten Methode zu vergleichen. Vor allem war die Beantwortung folgender zweier Fragen nöthig:

I. Kann man aus dem Verbleiben resp. Verschwinden artfremden Eiweisses aus der Blutbahn (nach der biologischen Methode) auf eine Assimilation desselben durch die Zellen des Organismus schliessen?

II. Sind die durch die specifische Präcipitinreaction nachweisbaren Substanzen ohne weiteres mit dem Eiweiss zu identificiren?

Die erste Frage wurde von v. Dungern offen gelassen, während Hamburger den Verbleib resp. das Verschwinden der präcipitablen Substanz aus dem Blute direct als ein Maass der Assimilationsfähigkeit der Körperzellen betrachtet. Dehne und Hamburger[1]) stellten nun fest, dass bei Kaninchen injicirtes Pferdeserum tagelang im Blute mittelst der Präcipitinreaction nachweisbar ist, während Eiereiweiss und Milch nach Versuchen von Hamburger und v. Reuss sehr schnell aus der Blutbahn verschwindet. Hamburger[2]) zieht daraus den Schluss, dass Milch und Eiereiweiss von den Körperzellen verdaut würden, während die Sera fremder Species nicht assimilationsfähig sind. Von vorneherein ist es wohl einleuchtend, dass aus dem Verschwinden des parenteral zugeführten Eiweisses aus dem Blute auf dessen chemische Verarbeitung bindende Schlüsse nicht gezogen werden können, vielmehr hier den verschiedensten Möglichkeiten Spielraum gegeben ist. So ist die Annahme v. Dungern's[3]) durchaus nicht von der Hand zu weisen, dass das eingeführte Eiweiss zunächst von den Zellen des Organismus gebunden wird, ohne dass dieser Vorgang von einer wirklichen Verdauung gefolgt ist.

Aus diesem Grunde hatten wir uns entschlossen, zur Entscheidung dieser Frage den Stoffwechselversuch heranzuziehen. Als Maass der eingetretenen Verdauung betrachteten wir dabei das Auftreten einer Stickstoffvermehrung im Harn. Dieser Schluss ist bei Hunden nach den Erfahrungen, die wir über ihren Stoffwechsel besitzen, sicherlich durchaus berechtigt; denn wir wissen, dass bei hungernden Hunden und nicht allzu reicher Eiweisszufuhr der in der Nahrung eingeführte Stickstoff fast quantitativ als Harnstoff wieder erscheint. Es ist aber wohl gänzlich unwahrscheinlich, dass parenteral zugeführtes Eiweiss, nachdem es einmal verdaut ist, vom Organismus in anderer Weise verarbeitet werden sollte als das mit der Nahrung aufgenommene.

In der That hatten wir nun in Bestätigung der älteren Versuche Forsters[4]) festgestellt, dass Eiereiweiss und Pferdeserum nach subcutaner Zufuhr ganz in der gleichen Weise abgebaut werden wie bei der

1) Wiener klin. Wochenschr. 1904.
2) loc. cit.
3) Die Antikörper.
4) Zeitschrift f. Biol. 1876.

Aufnahme durch den Darmcanal. Wir haben in der Zwischenzeit diesen Versuch für beide Eiweissarten auch bei intravenöser Injection (siehe Tabellen) öfters wiederholt, stets mit dem gleichen Resultat. Auch aus der eiweisssparenden Wirkung der Kohlehydrate bei subcutaner Eiweisszufuhr, über die wir bereits berichteten, geht ja weiterhin die weitgehende Aehnlichkeit zwischen der Verarbeitung enteral und parenteral zugeführten Eiweisses bei Hunden hervor.

Nachdem das völlig gleiche Verhalten von Eiereiweiss und Serum im Stoffwechselversuch festgestellt war, erschien es nun nöthig, zu untersuchen, ob die Differenzen, welche Hamburger und v. Reuss mit der biologischen Methode bei Kaninchen gefunden hatten, auch bei Hunden existiren.

Um einfachere und leichter übersehbare Verhältnisse zu schaffen, wurde das Eiweiss nicht subcutan, sondern intravenös injicirt. Zum Nachweis der präcipitablen Substanz bedienten wir uns anfänglich der Präcipitinreaction, welche jedoch nur recht grobe quantitative Schätzungen gestattet. Nun hat aber in neuerer Zeit Moreschi[1]) auf eine Methode aufmerksam gemacht, welche die Menge der präcipitablen Substanz weit schärfer zu bestimmen ermöglicht und in dieser Richtung von Neisser und Sachs[2]) besonders ausgebaut worden ist. Diese Methode beruht auf der bereits von Gengou[3]) festgestellten Thatsache, dass die Verbindung von präcipitinogener Substanz und Präcipitin die Function der hämolytischen Complemente aufzuheben im Stande ist. Bei Anwendung einer bestimmten Menge präcipitirenden Serums gelingt es so durch Abstufung der Quantitäten präcipitabler Substanz ohne Schwierigkeit die Grenze festzustellen, bei welcher Hämolyse nicht mehr erfolgt. Die Einzelheiten sind ersichtlich aus den folgenden Versuchstabellen:

Versuch I.

Hund I, 7 kg schwer, hungert seit 13. 1.; erhält am 16. 1. 11 ccm Pferdeserum intravenös. Abfallende Mengen von Hundeserum + 0,2 ccm Kaninchenserum + 0,01 ccm Pferde-Kaninchenserum 2 Stunden bei 37°. Dann 1 ccm 5 proc. Hammelblut zugesetzt. Volumen: 2,5 ccm.

Serumverdünnung	Hämolyse nach 2 Stunden bei 37°.					
	1/4 Stunde	4 Stunden	2 Tage	4 Tage	7 Tage	10 Tage
1 : 100	0	0	0	0	0	0
1 : 200	0	0	0	0	0	0
1 : 400	0	0	0	0	0	0
1 : 800	0	0	0	0	0	0
1 : 1600	0	0	0	0	Spur?	Spur
1 : 3200	0	0	0	0	complet	complet
1 : 6400	0	0	Spur?	Spur?	do.	do.
1 : 12 800	fast complet	complet	complet	complet	do.	do.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1905. No. 37 u. 1906. No. 4.
2) Berliner klin. Wochenschr. 1905. No. 44.
3) Annal. de l'Inst. Past. 1902.

Versuch II.

Hund II, 10,5 kg schwer, erhält 15 ccm Pferdeserum intravenös. Die Verdünnungen des Hundeserums werden mit 0,5 ccm Pferdekaninchenserum im Vol. 2 ccm versetzt. 3 Stunden bei 37° stehen gelassen.

Serumverdünnung	1/4 Stunde	2. Tag	4. Tag	6. Tag	8. Teg
1 : 100	starkes Präc.	deutliches P.	sehr deutl. P.	deutliches P.	deutliches P.
1 : 200	deutliches P.	do.	deutliches P.	do.	undeutl. P.
1 : 400	zieml. deutl. P.	zieml. deutl. P.	zieml. deutl. P.	Spur P.	Spur
1 : 800	Spur P.	Spur P.	Spur P.	do.	0

Versuch III.

Hund III, vom Gewicht 10 kg, hungert seit dem 29. 1.

Datum	Harnmenge	Gesammt-N in g	
3. 2.	79	1,43	—
4. 2.	80	1,35	—
5. 2.	78	1,31	Injection von 120 ccm Pferdeserum = 1,44 g N in die Ven. jugularis.
6. 2.	130	**2,33**	—
7. 2.	143	**1,79**	—
8. 2.	85	1,60	—
9. 2.	55	1,47	Coagulabler N wurde nicht ausgeschieden.

Nachweis der präcipitablen Substanz:

Complement: Kaninchenserum . . . . 0,15 ccm
Immunserum: Pferdekaninchenserum . . 0,02 „
Volum . . . . 2,5 „

Serumverdünnung	1/4 Stunde	20 Stunden	44 Stunden	72 Stunden	96 Stunden
1 : 10	0	0	0	0	0
1 : 100	0	0	0	0	0
1 : 200	0	0	0	0	0
1 : 400	0	0	0	0	0
1 : 800	0	0	0	0	wenig
1 : 1600	0	0	0	0	0
1 : 3200	0	0	0	complet	stark
1 : 6400	0	0	Spürchen	do.	complet
1 : 12 800	0	sehr wenig	mässig	do.	do.
1 : 25 600	wenig	complet	complet	do.	do.
1 : 51 200	complet	do.	do.	do.	do.
1 : 102 400	do.	do.	do.	do.	do.

Versuch IV.

Hund, Gewicht 10,350 kg, hungert seit 8. 1.

Datum	Harnmenge	Gesammt-N in g	
15. 1.	100	2,99	—
16. 1.	125	2,30	—
17. 1.	225	2,64	—
18. 1.	200	1,96	Injection von 90 ccm Eiereiweiss = 1,8 g N in die Jugularvene.
19. 1.	400	5,01	
20. 1.	520	3,80	—
21. 1.	300	2,46	—
22. 1.	400	2,06	—

Nachweis der präcipitablen Substanz.
Complement: 0,3 ccm Kaninchenserum.
Immunserum: Eierkaninchenimmunserum.
Vol. 2,5 ccm.

Serum	1/4 Stunde	6 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
1 : 10	0	0	Spur	0	0
1 : 100	0	0	0	0	complet
1 : 1000	0	0	0	0	do.
1 : 10 000	0	0	Spur	fast complet	do.
1 : 100 000	0	Spur	complet	complet	do.
1 : 1 000 000	complet	complet	do.	do.	do.

Versuch V.
Hund V, vom Gewicht 5 kg, hungert seit dem 15. 2.

Datum	Harnmenge	Gesammt-N in g	
20. 2.	80	3,34	—
21. 2.	60	2,63	—
22. 2.	60	2,30	Injection von 150 ccm Pferdeserum = 1,76 g N in die Jugularvene.
23. 2.	80	3,51	—
24. 2.	100	2,66	—
25. 2.	95	2,40	—
26. 2.	75	2,47	Coagulabler N wurden nicht ausgeschieden.

Versuch Va.
Nachweis der präcipitablen Substanz.
Complement: Kaninchenserum . . . . 0,1 ccm
Immunserum: Pferdekaninchenserum . . 0,02 „
Volumen . . . . 2,7 „

Serumverdünnung	Sofort	5 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
100	0	0	0	0	0
200	0	0	0	0	0
400	0	0	0	0	0
800	0	0	0	0	0
1 600	0	0	0	0	0
3 200	0	complet	0	0	0
6 400	0	mässig	0	0	0
12 800	fast complet	Spur	mässig	mässig	complet
25 600	do.	do.	do.	fast complet	do.
51 200	do.	fast complet	fast complet	do.	do.

Es ergiebt sich somit, dass die präcipitable Substanz des Pferdeserums mehrere Tage in fast unveränderter Menge im Blute kreist und auch nach einer Woche noch in erheblichen Mengen nachweisbar ist, während Eiereiweiss bereits nach 4 Tagen verschwunden ist.

Bei Hunden deckt also die biologische Reaction markante Unterschiede zwischen dem Verschwinden der präcipitablen Substanzen des Pferdeserums und des Eiereiweisses auf, obgleich der mit diesen Substanzen injicirte Stickstoff bei beiden sofort im Harn erscheint. Wir

müssen aus dieser Thatsache den Schluss ziehen, dass bei Hunden die biologische Methode zur Entscheidung der Frage nach der Assimilationsfähigkeit parenteral zugeführten artfremden Eiweisses nicht geeignet ist.

In ihrer schon erwähnten Publication haben Hamburger und Sluka die Deutung unserer Stoffwechseluntersuchungen bei Hunden bestritten. Diese Autoren setzen ohne Weiteres voraus, dass der von Hamburger und v. Reuss bei Kaninchen gefundene Unterschied auch bei Hunden zu Recht besteht. Sie führen auch den interessanten Nachweis, dass vom Pferde stammendes Tetanus-Antitoxin bei Hunden nach subcutaner Injection 7 Tage lang im Blute in unveränderter Menge kreist. In einem ähnlichen Versuch konnten wir im Princip diese Angaben bestätigen, fanden aber einen mehr staffelförmigen Abfall des Antitoxingehaltes des Blutes, indem bereits nach 4 Tagen mindestens $^{9}/_{10}$ des eingespritzten Antitoxins verschwunden war. Diese Unterschiede dürften jedoch kaum wesentlicher Natur sein und in unserer etwas abweichenden Versuchsanordnung ihre Erklärung finden. Bei der von Hamburger und Sluka angewandten subcutanen Injection muss naturgemäss die Antitoxincurve im Blute einen protrahirteren Verlauf nehmen, und in der gleichen Richtung könnten auch die Verschiedenheiten in der Menge des injicirten Antitoxins wirken.

Nicht ganz gerechtfertigt scheint uns dagegen der Schluss Hamburger's und Sluka's von dem Antitoxin auf die präcipitable Substanz und das Eiweiss überhaupt. Mochte auch durch die schönen Untersuchungen Dehne's und Hamburger's ein weitgehender Parallelismus zwischen dem Verhalten der präcipitablen Substanzen und dem mit denselben eingespritzten Antitoxin bei Kaninchen erwiesen sein, so war doch erst festzustellen, ob nicht gerade im Organismus des Hundes diese Beziehungen eine Aenderung erfahren würden. Völlig in Widerspruch mit den Thatsachen gerathen jedoch Hamburger und Sluka mit ihrer Behauptung, „dass die Verdauungsfähigkeit der Körperzellen des Hundes artfremdem Serum gegenüber gewiss nicht grösser ist als beim Kaninchen", dass also die nach Injection von Eiweiss bei Hunden im Harn auftretende N-Vermehrung für das Pferdeserum nicht existire. Dass Pferdeserum und Eiereiweiss sich in dieser Hinsicht gleich verhält, ging bereits aus unserer vorigen Mittheilung sowie aus den soeben berichteten Versuchen eindeutig hervor.

Ebenso wenig lässt sich bei Ziegen irgend eine Beziehung zwischen der nach der Injection erfolgten N-Ausscheidung sowie dem Verhalten der präcipitablen Substanzen beobachten. Fasst Hamburger das Verschwinden des Eiereiweisses aus der Blutbahn als Ausdruck einer in den Körperzellen erfolgten Verdauung auf, so musste er consequenter Weise gerade bei diesem Körper eine Stickstoffvermehrung im Harn erwarten. Nun konnten wir aber feststellen, dass gerade die Injection von Eiereiweiss bei nicht vorbehandelten Ziegen nicht die geringste N-Vermehrung im Harn zur Folge hatte. Ueber analoge Versuche mit fremden Serumarten, die noch nicht ganz abgeschlossen sind, werden wir baldigst berichten.

Allerdings müssen wir hervorheben, worauf bereits hingewiesen

wurde, dass die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen bei Pflanzenfressern durchaus nicht so einfach zu deuten sind, wie bei Hunden. Es ist nämlich bisher nur wenig darüber bekannt, in welcher Weise bei Pflanzenfressern, die sich auf constanter N-Ausscheidung befinden, eine Eiweisszufuhr in der Nahrung auf die N-Bilanz einwirkt. Wir mussten daher bereits früher die Frage offen lassen, ob bei den Ziegen nicht der Stickstoff des injicirten Eiweisses nach dessen Abbau wieder zum Ansatz kommt, wenn wir uns auch aus verschiedenen Gründen nicht für diese Annahme erklären konnten. Am Schluss dieser Arbeit werden wir auf eine Möglichkeit hinweisen, mittelst der wir diese Frage entscheiden können. Jedenfalls aber dürfte diese Auseinandersetzung zeigen, dass das schwierige Problem des parenteralen Eiweissabbaus allein mit dem biologischen Eiweissnachweis nicht gelöst werden kann.

Diese Divergenzen zwischen den Ergebnissen der biologischen Methode und den Stoffwechseluntersuchungen legten denn doch die von uns aufgeworfene Frage nahe, ob die ziemlich allgemein angenommene Identificirung von präcipitabler Substanz und Eiweiss überhaupt statthaft ist. Irgend ein Beweis dafür ist wenigstens bisher in keiner Weise erbracht. Allerdings konnte v. Dungern[1]) den Nachweis erbringen, dass bei gewissen Krebsarten sich dem specifischen Präcipitat auch Eiweiss aus dem zur Immunisirung benutzten Plasma beimischt. Die Thatsache liess sich dadurch erhärten, dass das Plasma dieser Species nur einen und zwar kupferhaltigen Eiweisskörper, das Hämocyanin, besitzt, dessen Kupfer sich in geringer Menge auch im Präcipitat fand. Dieser Schluss ist aber hinfällig geworden, nachdem Dehne und Hamburger zeigen konnten, dass in den Niederschlag auch das in dem präcipitablen Serum enthaltene Antitoxin hineingeht, welches doch sicherlich mit der präcipitablen Substanz nicht identisch ist. Bewiesen wäre durch den v. Dungernschen Versuch nur, dass die präcipitable Substanz in irgend welcher Weise mit dem Eiweiss verbunden sein kann, nicht aber eine Identität beider. Auf rein chemischem Wege dürfte eine Entscheidung dieser Frage bisher nicht zu erbringen sein.

Sehen wir nun, welche Schlüsse sich aus einem Vergleich der Ergebnisse der biologischen Reaction und der Stoffwechselversuche ziehen lassen. Bei einer derartigen Betrachtung müssen wir vor allem berücksichtigen, dass beide Methoden nur unter gewissem Vorbehalt direct miteinander in Verbindung gebracht werden können. Im Harn bestimmen wir den ausgeschiedenen Stickstoff, während umgekehrt durch die Präcipitinreaction der Rest der zurückbleibenden präcipitablen Substanz bestimmt wird. Lediglich die Empfindlichkeit der letzteren Methode bestimmt also den Grad der Verdünnungen, bis zu welchen wir das injicirte Eiweiss nachweisen können, und die Zeit, in welcher es verschwindet. Irgend welche Schlüsse lassen sich daher nur dann ziehen, wenn man mittelst der biologischen Methode genau quantitativ den relativen Verlust an präcipitabler Substanz bestimmt.

Sehen wir uns daraufhin nun das Resultat der mit der Moreschi-

1) Die Antikörper. Jena 1903.

Neisser-Sachs'schen Methode angestellten Versuche an, so ergiebt sich unzweifelhaft die Thatsache, dass kleine Mengen Pferdeserum, etwa bis 10 ccm in gleicher Weise wie Hamburger dies für das Antitoxin festgestellt hatte, tagelang in unveränderter Menge im Blute kreisen. Allerdings entziehen sich die Stoffwechselverhältnisse bei Injection so kleiner Mengen der experimentellen Prüfung. In Versuch III, in welchem einem Hund von 10 kg Gewicht intravenös 120 ccm Pferdeserum einverleibt wurden, fand dagegen bereits in den ersten Tagen eine gewisse Abnahme der präcipitablen Substanz im Blute statt, welche jedoch mit der N-Ausscheidung im Harn keineswegs gleichen Schritt hielt. Während am ersten Tag bereits $^2/_3$ des injicirten N, am zweiten der ganze erschienen war, war die präcipitable Substanz nach 20 Stunden sicherlich noch nicht auf die Hälfte, nach 44 Stunden kaum mehr als auf die Hälfte herabgesunken.

Stellen wir uns auf den Standpunkt, dass das Pferdeeiweiss in die Blutbahn gebracht, eine labile Substanz ist, welche unter allen Umständen abgebaut wird, dass also der ausgeschiedene Stickstoff dem injicirten Eiweiss entstammt, so lassen unsere Versuche kaum eine andere Deutung zu, als dass das Eiweiss mit der präcipitablen Substanz nicht identisch ist. Denn sehen wir selbst von dem zuletzt besprochenen Versuch ab, in dem ja ebenfalls eine genaue Congruenz zwischen beiden Methoden nicht bestand, so wäre es doch sicherlich nicht zu verstehen, dass kleinere Mengen des eingeführten Eiweisses der Zerstörung im Körper gegenüber widerstandsfähiger sein sollten als grössere.

Nun sind aber unsere Kenntnisse über die Ursachen der Stickstoffsteigerung nach Eiweisszufuhr in der Nahrung noch keineswegs geklärt und ähnliche Betrachtungen gelten natürlich für den parenteralen Eiweissstoffwechsel. Auch heute noch kann es nicht als entschieden gelten, ob das zugeführte Eiweiss im Sinne der Voit'schen Schule direct verbrannt wird oder ob es nur indirect zur Zersetzung einer äquivalenten Eiweissmenge im Körper Anlass giebt. Diese zweite Möglichkeit ist bei unseren Versuchen um so mehr zu berücksichtigen, als das von uns injicirte Serum den Eiweisskörpern des thierischen Organismus näher steht als die Producte, welche aus dem im Darm gespaltenen Eiweiss in die Säftemasse übergehen. Der Einwand, dass in unseren Versuchen die Eiweissvermehrung als solche den erhöhten N-Zerfall bedingt, ist daher von vorneherein nicht von der Hand zu weisen.

Bei der Wichtigkeit, welche die Frage nach der Identität resp. der Verschiedenheit der präcipitablen Substanzen und des Eiweisses besitzt, war es unser Bestreben, auf Methoden zu sinnen, welche vielleicht eine weitere Entscheidung herbeiführen könnten. Zugleich hofften wir auf diesem Wege auch Anhaltspunkte zur Beurtheilung der eben aufgeworfenen Frage nach der Ursache der Stickstoffsteigerung nach Eiweisszufuhr, welche ja mit dem alten Streit über Organeiweiss und circulirendes Eiweiss in nahem Zusammenhang steht, zu gewinnen.

Wir gingen dabei von folgenden Ueberlegungen aus. Wie bereits erwähnt, haben Dehne und Hamburger den Nachweis geführt, dass

in einem antitoxischen Serum das Antitoxin mit der präcipitablen Substanz in einem gewissen Zusammenhang stehen kann.

Ganz ähnliche Verhältnisse beobachteten Kraus und Przibram[1]) bei agglutinirenden Seris. Wie nun Jakoby[2]) ausgeführt hat, lässt sich eine Reihe experimentell festgestellter Thatsachen unter der Annahme einer directen Verbindung von Antitoxin (resp. Agglutinin) mit der präcipitablen Substanz nur schwer deuten. Er entwickelt daher die Anschauung, dass beide Substanzen zeitweilig Verbindungen mit den Eiweisskörpern des Serums eingehen können und in dieser Weise in Zusammenhang stehen. Diese Annahme, welcher ja bereits eine Verschiedenheit zwischen Eiweiss und präcipitabler Substanz zu Grunde liegt, ist nun, wie wir glauben, durch die im Folgenden gegebene Versuchsanordnung einer experimentellen Prüfung zugänglich und damit zugleich das uns interessirende Problem.

Ist es nämlich wirklich das Eiweiss, welches als Bindeglied zwischen Antitoxin und präcipitabler Substanz fungirt, ist andererseits die N-Vermehrung bei Hunden durch den Abbau des eingeführten Eiweisses zu erklären, so musste einige Tage nach der Injection von antitoxischem Serum im Serum des Versuchshundes der Zusammenhang zwischen Antitoxin und präcipitabler Substanz gesprengt sein. Das von Dehne und Hamburger beschriebene Phänomen der Ausfällbarkeit des Antitoxins durch ein präcipitirendes Serum musste also bei dieser Versuchsanordnung aufgehoben sein. Aus dieser Ueberlegung wurde Versuch VI angestellt.

Versuch VI.

Ein Hund (T) vom Gewicht 6000 g erhält intravenös 15 ccm tetanusantitoxinhaltiges Pferdeserum. Am dritten Tage post injectionem Blutentnahme.

Werthigkeit des Antitoxins: 0,000003 ccm schützen eine Maus vom Gewicht 15 g gegen 0,0015 ccm Tetanustoxin, welche Dosis allein in 1—2 Tagen tödtlich ist.

Auswerthung des am 3. Tage entnommenen Hundeserums:

Hundeserum ccm	Toxin ccm	
0,025	0,0015	Maus gesund.
0,0025	0,0015	do.
0,0012	0,0015	do.
0,0006	0,0015	do.
0,0003	0,0015	Tot nach 3 Tagen.
0,00015	0,0015	„ „ 2 „
0,00007	0,0015	„ „ 2 „

Das Antitoxin ist demnach im Hundeserum bereits um das 200fache verdünnt. Es werden nun folgende Proben angesetzt:

1. Serum Hund T, 1 ccm ($^1/_{10}$ Verd.) + 1 ccm Pferde-Kaninchenserum.
2. Serum Hund T, 1 ccm ($^1/_{10}$ Verd.) + 1 ccm normales Kaninchenserum.
3. Antitoxisches Pferdeserum (Verdünnung $^1/_{2000}$ in Hundeserum) 1 ccm + 1 ccm Pferde-Kaninchenserum.

1) Centralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 39. S. 72.

2) Immunität u. Disposition. Wiesbaden 1906.

4. Antitoxisches Pferdeserum (Verdünnung $^1/_{2000}$ in Hundeserum) + 1 ccm normales Kaninchenserum.

Die 4 Proben bleiben bei 37° 3 Stunden stehen; nach dem Abcentrifugiren der Niederschläge werden die entsprechenden Kaninchensera nochmals in gleicher Menge hinzugesetzt und nach 3stündigem Stehen bei 37° wieder centrifugirt. Die resultirenden Abgüsse werden auf ihren Antitoxingehalt geprüft.

Giftdosis bei der Auswerthung: 0,0015 ccm. Die Verdünnungen der Abgüsse sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich. Die Controlmäuse starben immer in 1—2 Tagen.

Verdünnung	Abguss 1	Abguss 2	Abguss 3	Abguss 4
0.25 ccm	gesund	gesund	gesund	gesund
0,12 „	do.	do.	leichter Tetanus	do.
0,06 „	leichter Tetanus	do.	† nach 3 Tagen	† nach 4 Tagen
0,03 „	† nach 4 Tagen	do.	† „ 2 „	† „ 3 „
0,015 „	† „ 2 „	† nach 2 Tagen	† „ 2 „	† „ 2 „
0,007 „	† „ 2 „	† „ 2 „	† „ 2 „	† „ 2 „

Das Ergebniss dieses Versuches, den wir mit dem gleichen Erfolge öfters wiederholt haben, zeigt keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem Verhalten des durch den Hundeorganismus gegangenen Antitoxins und der Controle. In beiden Fällen war nach der Präcipitation ein, wenn auch sehr geringer Antitoxinverlust zu verzeichnen. Der geringe Ausschlag, welchen die Controle in diesem Versuch zeigte, beweist, dass in dem von uns benutzten antitoxischen Pferdeserum nur ein sehr geringer Bruchtheil des Antitoxins mit der präcipitablen Substanz in Zusammenhang gestanden haben kann. Auch Kraus und Przibram[3]) weisen darauf hin, dass in dieser Beziehung grosse Verschiedenheiten bestehen können. Leider stand uns für diesen Versuch ein geeigneteres Antitoxin nicht zur Verfügung, weshalb wir zu einem abschliessenden Urtheil bisher nicht gelangen konnten. Wir werden uns jedoch bemühen, ein Serum, in welchem Antitoxin und präcipitable Substanz mit einander verbunden sind, aufzufinden und mit diesem den Versuch zu wiederholen, worüber wir in Bälde zu berichten hoffen.

1) l. c.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität Prag.

Aenderung des Eiweissbestandes der Niere durch Entzündung.

Von

Dr. **Gustav Orglmeister,**
Assistenten.

I.

Die Anschauungen über Organveränderungen durch Krankheit und Vergiftung beruhen vorwiegend auf makroskopischen und mikrochemischen Befunden: erst dann, wenn bei diesen auffällige Resultate erhoben wurden, hat man chemisch-analytische Untersuchungsverfahren zur näheren Charakteristik herangezogen. Ich erinnere nur an die zahlreichen quantitativen Fettbestimmungen bei der Phosphorvergiftung, bei welcher die analytisch erhaltenen Fettwerthe ein Maass für die Schwere der Erkrankung abgeben und erst die chemisch-biologische Arbeitsrichtung Einblick in die Fettgenese brachte.

Eine ähnliche Vertiefung pathologisch-anatomischer Befunde durch chemische Analyse erstreben nachfolgende Versuche.

In einer jüngst erschienenen Arbeit „Ueber Organeiweiss" hat Pohl[1]) auf die Gegenwart gut charakterisirter Eiweisskörper im Protoplasma der verschiedensten thierischen Organe hingewiesen und ein Verfahren zu ihrer Isolirung angegeben. Die Vermuthung, dass der Gehalt der Organzellen an diesen Eiweisskörpern durch Intoxication oder Infection eine Aenderung erfahren könne, lag nahe. Ich übernahm es bei einem pathologischen Grundvorgang, der parenchymatösen Entzündung, dem Vorhandensein solcher Veränderungen nachzugehen.

Als Typus wurde die Nierenentzündung des Kaninchens gewählt bei dieser Thierart reagirt bekanntlich die Niere auf eine Reihe von Giften und Infectionserregern auf das Leichteste mit parenchymatöser Entzündung, die schliesslich in hochgradig ausgebreiteter vollständiger Nekrose gipfelt. Die hierbei auftretenden Veränderungen pathologisch-mikroskopischer Art sind zur Genüge bekannt, — dass Hand in Hand

1) Beiträge zur chem. Physiologie. Bd. VII. S. 381. 1905.

mit jenen auch Verschiebungen im Chemismus der Zelle überhaupt, des Eiweissbestandes im Speciellen eintreten, ist von vornherein nicht unwahrscheinlich.

II.

Quantitative Angaben über Globulin- und Albumingehalt normaler Nieren (u. z. des Hundes) finden sich bisher nur in einer kurzen Mittheilung E. Gottwald's[1]), eines Schülers Hoppe-Seyler's.

Nach dem Verfahren Pohl's (l. c.) lassen sich aus den Organen Eiweisskörper extrahiren, also gewissermaassen lösliches Organprotoplasma gewinnen. In diesen Eiweisslösungen rufen bestimmte Neutralsalzlösungen z. B. Ammonsulfatlösung verschiedener Concentrationen Fällungen hervor, die einzeln bestimmbar sind — ein Verhalten, wie es ja homolog zur Trennung der Blutserumbestandtheile längst im Gebrauch ist. Auch in den Organplasmen kann man also wie im Blute durch Sättigung auf 25, 33, 50 pCt. Ammonsulfat Fractionen des Gesammteiweisses erhalten. Ich habe mich wiederholt davon überzeugt, dass diese Fällungen, entsprechend gereinigt und wieder in Wasser gelöst, durch Diffusion vom Salz befreit und genügend verdünnt, ein zweites Mal bei denselben Salzconcentrationen ausfallen, bei denen sie ursprünglich gewonnen worden sind. Wir sind somit berechtigt, in diesen verschiedenen Fractionen Eiweissindividuen zu erblicken, die zwar in einer ganzen Reihe Eigenschaften als untereinander gleichartig, in andern, insbesondere molecular-physikalischen, als different angesehen werden müssen, und denen wohl auch differente physiologische Functionen entsprechen werden.

Die Verarbeitung des Materials geschah im Allgemeinen nach derselben Methode, wie sie von Pohl in seiner eingangs genannten Arbeit näher geschildert wird. Um hieran einige Bemerkungen zu knüpfen und einige sonst unwesentliche, durch die speciellen Verhältnisse aber nothwendig gewordene Ergänzungen anzuführen, sei es mir gestattet, das Verfahren hier wiederzugeben. Die Hauptschwierigkeit lag darin, dass die Kaninchennieren wegen ihrer Kleinheit nur eine verhältnissmässig geringe Menge von Ausgangsmaterial liefern, wodurch zur Erreichung brauchbarer Werthe eine genaue und sorgfältige Ausnützung desselben nöthig wurde. Selbst kleine Fehler mussten hier das Resultat in erheblicher Weise beeinflussen und trüben.

Die Nieren werden womöglich unmittelbar nach dem Tode des Thieres direct von der Arteria renalis aus mit physiologischer (0,85 proc.) Kochsalzlösung durchspült und so möglichst vollkommen vom Blute befreit. Wegen des ziemlich grossen Widerstandes, den die Flüssigkeit in den Nierengefässen findet, eignet sich hierzu am besten eine etwa 50—100 ccm fassende Spritze. Durch irgend erheblicheren Blutgehalt des Organs werden die Werthe ebenso wie durch beginnende Fäulniss geändert und zwar ist im ersteren Falle besonders die erste Fraction erhöht, im letzteren sind alle Fractionen gleichmässig bedeutend her-

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 4. S. 437.

abgesetzt. Die erstere Erscheinung findet ihre Erklärung darin, dass bei den Eiweisskörpern des Blutserums die Euglobuline gegenüber den Globulinen und den Albuminen nicht in dem Maasse zurücktreten wie dies bei den Organplasmen der Fall ist, während die andere Beobachtung darauf hinzudeuten scheint, dass durch einsetzende Fäulnissprocesse die löslichen Eiweissstoffe der Organe insgesammt allmählich in weniger leicht lösliche Formen übergeführt werden.

Normale Nieren zeigen nach dem Durchspülen ihre Eigenfarbe: Die Rinde ist ganz lichtgrau, das Mark rein weiss. Entzündlich veränderte oder sonst pathologische Nieren behalten meist einen etwas dunkleren Farbenton, zum Theil durch kleinste Blutaustritte bedingt.

Die Ausspülung benötigt gewöhnlich nur einige Minuten. Hierauf werden die Nieren von der Kapsel und den Hilusgefässen befreit; der Einfluss des durch Flüssigkeitsaustritt aus den Gefässen erzeugten Oedems wird durch gleichmässiges Ausdrücken mit der Hand zu beseitigen gesucht. Die Nieren werden sodann möglichst fein zerkleinert, der Brei gewogen, mit der doppelten Gewichtsmenge physiologischer Kochsalzlösung und einigen Tropfen Toluol versetzt und in einem verschlossenen Glassgefässe durch 24 Stunden an einem kühlen Orte (am besten im Eiskasten) aufbewahrt.

Versuche, bei denen mit einer Lösung von 0,2 proc. Na_2CO_3 + 0,85 proc. NaCl der Nierenbrei extrahirt und das neutralisirte Filtrat gefällt wurde, ergaben obigem Verfahren gegenüber keine Vortheile. Die Filtration erfolgte langsam und schwierig, die Gesammtausbeute an löslichem Eiweiss wurde durch das Carbonat nicht erhöht. Ebensowenig wurde eine Vermehrung desselben dadurch erzielt, dass zwecks einer sicheren Nierenzellzerstörung oder Aufschliessung der Nierenbrei durch ein feines Drahtsieb passirt und durch eine Mühle geschickt wurde. Durch die feine Vertheilung wurde nur die nachherige Filtration verzögert, und so wurde auch von dieser Modification Abstand genommen.

Nach 24 Stunden wird die flüssig-breiige Masse bis zur vollständigen Klarheit filtrirt. Es ist nützlich abzuwarten, bis die ganze Flüssigkeit abfiltrirt ist, bevor man sie weiter in Verwendung zieht; denn diesbezügliche Erfahrungen haben gelehrt, dass spätere Filtrate entsprechend der längeren Einwirkung des Extractionsmittels immer eiweissreicher werden. Von dem Filtrate, das durchschnittlich 20—30 ccm beträgt, werden mindestens 8 ccm zur Bestimmung des bei Drittelsättigung ausfallenden Eiweisskörpers verwendet, dem Euglobulin des Blutserums entsprechend (8 ccm Filtrat + 4 ccm gesättigte Ammonsulfatlösung), 4 ccm zur Bestimmung der Menge, die bei halber Sättigung ausfällt (dem Pseudoglobulin entsprechend); ein gleiches Volumen wird zur Bestimmung des gesammten Eiweissgehaltes mit dem mehrfachen Volumen der Salzlösung versetzt und auf dem Wasserbade zur Coagulation gebracht. (Von der ursprünglich beabsichtigten Bestimmung der bei $^1/_4$-Salzsättigung ausfallenden, dem Fibrinogen entsprechenden Eiweissfraction musste Abstand genommen werden, weil die in Betracht kommenden Eiweissmengen allzu gering waren und daher zu einer verlässlichen Wägung nicht herangezogen werden konnten.) Die Proben der ersten und zweiten Fraktion werden,

um den schädigenden Einfluss der Wasserverdunstung auszuschalten, mit der entsprechend verdünnten Ammonsulfatlösung zu einem ansehnlicheren Volumen aufgefüllt und abermals einen Tag bei niedriger Temperatur stehen gelassen [1]).

Die für die Berechnung der Gesammteiweissmenge hergestellten Coagulate können sofort auf ein kleines gewogenes Filter gebracht und sulfatfrei gewaschen werden, die übrigen Proben werden erst am nächsten Tage auf das gewogene Filter gebracht. Die Eiweissniederschläge sind während dieser Zeit grobflockig geworden und haben sich zusammengeballt am Boden des Becherglases gesammelt. Bei Verwendung von gutem, nicht zu dünnem Filterpapier ist das Filtrat meist sofort klar. Mit der entsprechenden Ammonsulfatlösung wird hierauf so lange nachgewaschen, bis das Filtrat keine Eiweissreaction mehr giebt, dann werden die Filter bei 100° getrocknet, mit heissem Wasser sulfatfrei gewaschen, mit Alkohol und Aether von Fett, Cholestearin, Lecithin befreit, getrocknet, gewogen.

Die schliesslich gefundenen Werthe stellen natürlich keinen Ausdruck für den absoluten Gehalt des Organs an löslichem Eiweiss dar: allein da man bei gleichartigem und gewissenhaftem Arbeiten mit dem Verfahren vom Normalthier konstante Resultate erhält, so ist man gewiss berechtigt, die bei Intoxicationen zu beobachtenden Aenderungen des Gesammteiweissgehaltes, sowie — was das Wesentlichere ist — relative Aenderungen der einzelnen Fraktionswerthe als den Ausdruck pathologischer Veränderungen anzusehen. So lange ein Verfahren, den Gesammteiweissbestand eines Organs auf die einzelnen bisher bekannt gewordenen Eiweisskörper quantitativ zu vertheilen, nicht bekannt ist, wird mein Verfahren hierzu mit Nutzen angewendet werden können.

Die Voraussetzung für alle weiteren Versuche bildete die genaue Kenntniss des Eiweissgehaltes und der Vertheilung desselben in den Nieren normaler Thiere.

Tabelle I enthält nun eine Zusammenstellung fünf aufeinander folgender Normalversuche.

Es bedeutet Gesammtkolatur (letzter Stab) den Nierenbrei, sammt der doppelten Menge physiologischer Kochsalzlösung als eine gleichförmige Eiweisslösung aufgefasst, ferner besagt ein Sternchen (*), dass die betreffenden Werthe aus einem grösseren Volumen gewonnen und auf 4 ccm umgerechnet wurden. Die 33 proc. Ammonsulfatfällung entspräche einem Euglobin, die Differenz der 50 proc. und 33 proc. Fällung einem Pseudoglobulin.

Die Normalversuche ergeben also derart constante Resultate, dass wir von dieser Grundlage aus an die Verfolgung allgemein patho-

1) Bei Ausserachtlassung dieser Vorsichtsmaassregel, d. h. wenn man die Proben mittleren Temperaturgraden aussetzt, wird die nachfolgende Filtration in unangenehmer Weise erschwert, so zwar, dass es geradezu unmöglich wird, ein klares Filtrat zu bekommen. Bei 39° C. trübt sich die klare Niereneiweisslösung in kurzer Zeit und zeigt nach wenigen Stunden in der Eprouvette einen etwa die Hälfte des Flüssigkeitsvolumens einnehmenden Niederschlag, geringere Trübungen treten leicht schon bei Zimmertemperatur ein.

logischer Probleme schreiten können; nennenswerthe Abweichungen von dem relativen Verhältnisse der 33 pCt. : 50 pCt. : Gesammtsulfatsättigung = 6 · 1 : 55 · 5 : 100 sind als abnorm zu betrachten.

Tabelle I.

Versuchs-No.	Nierenbrei in g	Gewicht des Niederschlages (in mg) von 4 ccm des Filtrats bei: 33 proc. Ammonsulfat-sättigung	50 proc. Ammonsulfat-sättigung	Gesammt-eiweiss	In pCt. des Gesammt-eiweisses: 33 proc. Ammonsulfat-sättigung	50 proc. Ammonsulfat-sättigung	Gesammt-eiweiss	Berechneter Gehalt an löslichem Eiweiss in der Gesammtcolatur
1	13	3*	25,2	50,5	6	50	100	492
2	12	—	23	43,8	—	52	100	394
3	12,5	2*	21	33,4	6	64	100	313
4	12,25	2,6*	24,2	40,1	6,5	60	100	371
5	16,25	3*	24,9	50	6	50	100	612
				Mittel:	6,1	55,5	100	

III.

Da bei jeglicher Art von Nierenentzündung Ernährungs- und Circulationsstörungen in uncontrolirbarem Umfange neben der eigentlichen Zellwirkung mitspielen, so bestimmte ich vorerst den Einfluss dieser Momente auf die Eiweissquotienten. Die Resultate enthält Tabelle II. Extremer Hunger liess die gesammte Pseudoglobulinfraction schwinden unter entsprechendem Anwachsen der Euglobulinwerthe. Stauung und temporäre Anämisirung bewirkten schwache Zunahme der Euglobulin-, starke der Pseudoglobulinfraction auf Kosten des Albumins.

Tabelle II.

Versuchs-No.	Nierenbrei in g	Gewicht des Niederschlages (in mg) von 4 ccm des Filtrats bei: 33 proc. Ammonsulfat-sättigung	50 proc. Ammonsulfat-sättigung	Gesammt-eiweiss	In pCt. des Gesammt-eiweisses: 33 proc. Ammonsulfat-sättigung	50 proc. Ammonsulfat-sättigung	Gesammt-eiweiss	Berechneter Gehalt an löslichem Eiweiss in der Gesammtcolatur	
12	13	27,2*	28,7	58,7	46	49	100	572	Hungerversuch, Gew.-Abnahme um 920 g von 3310.
13	12	26,8*	28,4	58,9	46	48	100	530,1	Hungerversuch, Gew.-Abnahme um 740 g von 3250.
8	13	5,5	32,2	40	13,7	80	100	390	2' Compression der Art. u. Vena renal.
9	11	6	21	37,3	16,1	56,3	100	307	30, dauernde Nierenvenenabklemmung.
11	14	4,8	34	36,3	13,2	93	100	381	Nierenvenenabklemmung.

Nierengifte.

Als Vertreter dieser toxikologischen Gruppe wurde zuerst Aloin, sodann Kaliumbichromat, Sublimat, Phosphor, Methylalkohol, Jodoform, Oxalsäure herangezogen; auch dem Kantharidin, das neben den Parenchymzellen die Glomeruli stark trifft, wurden Versuche gewidmet. Während die Einzelheiten der Versuche den anhangsweise beschriebenen Protokollen zu entnehmen sind, seien die wesentlichen Befunde wieder übersichtlich in einer Tabelle III zusammengestellt. Ein Blick auf dieselbe lehrt, dass unsere Erwartung, die parenchymatöse Nephritis müsse auch analytischen Ausdruck finden, nicht getäuscht wurde. Nur das Quale der Veränderung war anders als aprioristisch vermuthet worden war. Ich glaubte, als ich an die Bearbeitung des Themas herantrat, dass bei der aseptischen (entzündlichen) Nekrose die leichtest fällbaren Antheile des Plasmas schon in der Zelle ausfallen, daher die Gesammteiweisswerthe gering, mit Ueberwiegen der höheren Fractionen gefunden werden würden. Schon die Versuche mit Stauung und Anämisirung erschütterten diese Ansicht, der Ausfall der eigentlichen Nephritisversuche widerlegte sie: Bei allen Formen acuter Nephritis ist Vermehrung der ersten und zweiten Fraction ein ganz constanter Befund. Die Gesammteiweissmengen zeigen keine wesentlichen Veränderungen, zum mindestens keine im Sinne

Tabelle III.
Nierengifte.

Versuchs-No.	Nierenbrei in g	Gewicht des Niederschlages (in mg) in 4 ccm Filtrat bei: 33 proc. Ammonsulfat-sättigung	50 proc. Ammonsulfat-sättigung	Gesammt-eiweiss	In pCt. des Gesammteiweisses: 33 proc. Ammonsulfat-sättigung	50 proc. Ammonsulfat-sättigung	Gesammt-eiweiss	Berechneter Gehalt an löslichem Eiweiss in der Gesammtcolatur	
15	17,50	7,7	17,6	42,6	**17**	**41**	**100**	560	Hochgradige Aloinnephr. Albuminurie.
16	17	6,4	20	52,9	**12**	**38**	**100**	673	Aloinnephritis.
18	11	7,7	36,6	53,3	**14,4**	**68,8**	**100**	440	Cantharidin.
19	14	4,65	22	30,3	**15**	**72,6**	**100**	318	Cantharidin.
20	20,25	9	23,5	42	**21,5**	**56**	**100**	617	Oxalsäure.
21	12,25	12	32	53	**22,6**	**60**	**100**	487	Oxalsäure.
22	18	9,4	16,2	32,4	**29**	**50**	**100**	437	Sublimat.
23	14	16,9	34,3	44,6	**37,8**	**77**	**100**	468	Sublimat.
24	16	8,9	21,9	35,5	**25**	**61,7**	**100**	462	Kaliumbichromat.
25	19	11	20,9	32,5	**30,7**	**64,6**	**100**	463	Kaliumbichromat.
26	15,76	23,1	38,5	44,6	**52**	**68**	**100**	534	Methylalkohol.
27	15	6,6	27,6	42,2	**15,9**	**65**	**100**	474	Jodoform.
30	17	5	24,9	44	**11**	**57**	**100**	560	Phosphor.
31	19,25	4,1	23,8	45	**9**	**53**	**100**	652	Phosphor.
33	13	7,9	35	41,7	**19**	**83**	**100**	407	Diphtherietoxin.
34	22	9,8	38	41	**24**	**92**	**100**	574	Diphtherietoxin.
28	10	5,7	21,8	46,4	**12**	**47**	**100**	348	Phloridzin.
29	13	4,4	20,6	42	**10,5**	**49**	**100**	416	Phloridzin.
42	13	5,5	22,5	39,7	**5,5**	**57**	**100**	387	Nierenplasma.
43	12	8,9	27,1	34	**26**	**79**	**100**	306	Kaninchenleberplasma.

einer Verminderung. Dass diese Abnahmen mit den homologen nach maximalem Hunger nichts zu thun hat, lehren die Phosphorversuche, wo bei fehlender Albuminurie auch nur ganz geringe Nierenveränderungen eingetreten sind, die Thiere jedoch um 610 resp. 550 g abgenommen haben.

In dieser Richtung alle Einwände behebend und für die Verwendbarkeit der Methodik sprechend ist nachfolgender Versuch No. 17, wo eine hochgradige Aloinalbuminurie abgelaufen, der Process abgeheilt war: In der 4. Versuchswoche, nach einer Gewichtsabnahme von 450 g ergeben die Nieren normale Eiweissquotienten. (S. die Werthe sub c.)

Versuch 17.

Kaninchen, normal, Gewicht 1900 g. Harn eiweissfrei. Erhält am 1. Tage 5 ccm, am 3. Tage 10 ccm einer 2 proc. Aloinlösung subcutan. Vom 2. bis zum 5. Tage starke Albuminurie, hernach bis zum 10. Tage Polyurie mit wenig Eiweiss im Harn; vom 16. Tage an ist der Harn vollkommen eiweissfrei. Gewicht am 24. Versuchstage 1490 g. Das Thier hat sich vollständig erholt und bietet weder in seinem Verhalten noch bei der Section irgendwelche Besonderheiten. Wird am 24. Versuchstage durch Nackenschlag getödtet. Die Nieren erweisen sich äusserlich als vollständig normal.

Nierenbrei . . . . . 14 g
Kochsalzlösung . . . 28 g
42 g

a)[1]	6,2 mg (8 ccm)	48,2 mg (8 ccm)	48,3 mg (4 ccm)	Gewogen.
b)	3,1 „	24,1 „	48,3 „	Auf 4 ccm umgerechnet.
c)	6,9 „	49,6 „	100 „	In pCt. Gesammteiweiss zu 100 angenommen.
d)	32,5 mg	253 mg	507 mg	Auf 42 g umgerechnet.

Um diese Befunde zu deuten und durch Beziehung zu bereits Bekanntem verständlich erscheinen zu lassen, möchte ich die Aufmerksamkeit auf Folgendes lenken.

Eine dem vorstehenden homologe Veränderung der Eiweisskörper im Sinne einer Verschiebung aus einem schwerer oder später fällbaren Zustand in einen leichter fällbaren ist bereits bekannt. Es hat Moll[2]) gezeigt, dass Albumin in ganz schwach alkalischer Lösung längere Zeit bei 56° gehalten in Pseudo-, dieses in Euglobulin übergeht. Wie hier also extra corpus unter den angeführten Bedingungen eine Umwandlung des mit Ammonsulfat später fallenden Albumins in die leichter fällbaren Globuline statt hat, so findet auch intra vitam im Zellprotoplasma ein homologer Vorgang unter dem Einfluss der verschiedenartigsten Schädlichkeiten statt.

Die Uebereinstimmung der Wirkung bei der durch Stauung eingeleiteten aseptischen Nekrose mit der durch chemische Agentien hervorgerufenen ist insofern befriedigend, als wir längst gewöhnt sind eine Einheitlichkeit nekrobiotischer Processe im Sinne Fr. Kraus' anzunehmen.

Ob bei den verschiedenen Formen des chronischen Morbus Brightii

1) Die Bedeutung dieser Zahlen erhellt aus S. 226, Anhang, Versuch 1.

2) Beiträge zur chem. Physiol. IV. S. 563.

in der menschlichen Niere ähnliche qualitative Aenderungen des Eiweissbestandes eintreten, wird leicht festzustellen sein. Ich selbst bin wegen Mangels der nöthigen normalen menschlichen Nieren nur in der Lage, anzuführen, dass bei Vergleich einer Normalniere mit einer Schrumpfniere, ferner mit einer grossen bunten Niere sich thatsächlich grosse Differenzen herausstellen: vielleicht ist es Anderen möglich, für das vielgestaltige Bild der menschlichen chronischen Nierenentzündung einen so bezeichnenden chemischen Ausdruck zu finden, wie von mir für die acute parenchymatöse Nephritis des Kaninchens festgestellt worden ist.

Nicht minder bleibe es weiteren Untersuchungen vorbehalten die Nekrose anderer Organe durch Erhebung des Eiweissquotienten zu charakterisiren.

Anknüpfend an vorstehende Versuche habe ich noch Phloridzin auf seine nierenschädigende Wirkung hier untersucht (Versuche 28 u. 29). Obwohl in beiden Versuchen keine Albuminurie auftrat, kam es zu einer leichten Vermehrung der ersten Fraction, ein Anzeichen mehr für die sonstige Annahme, dass dieses Agens die Nierenelemente verändert. Mit Rücksicht auf die eventuelle Möglichkeit der therapeutischen Injection von Nierenplasma an Nierenkranke habe ich ferner Kaninchen Kaninchen-Nieren- und Leberplasma, in einem weiteren Fall Rinderblutserum injicirt. Während Nierenplasma reactionslos vertragen wurde, die Eiweissverteilung normal blieb, zeigt sich auf Rinderserum eine geringe, auf Leberplasma eine bedeutende Vermehrung der ersten Fraktionen auf Kosten des Albumins. Die Nieren reagiren somit scharf auf organfremdes Eiweiss derselben Species!

Dass die Umwandlung des Serumalbumins in Serumglobulin unter Schwefelabspaltung erfolgte, war leicht nachzuweisen: ob der intra vitam erfolgenden Eiweissumwandlung derselbe oder ein andersartiger chemischer Vorgang zu Grunde liegt, wird erst in Angriff zu nehmen sein, bis eine eingehendere Charakteristik der Organeiweissfractionen, nach Zusammensetzung wie hydrolytischen Spaltungsproducten vorliegt. Diesbezügliche Untersuchungen sind im Prager pharmakologischen Institut im Gang.

Anhang: Versuchsbelege.

A. Normale Thiere.

Versuch No. 1. Normales Kaninchen. Gewicht 1920 g. Harn eiweissfrei. Tod durch Verblutung.

Nierenbrei	13 g
physiol. Kochsalzlösung . . .	26 g
Summa	39 g

In diesem, wie in den folgenden Versuchen bedeutet a) die thatsächlich gewogenen Mengen der Eu-, Pseudoglobulinfraction und des Gesammteiweisses; b) die entsprechenden auf 4 ccm Filtrat berechneten Werthe; c) dieselben in Procenten umgerechnet; d) dieselben auf das Volumen Nierenbrei + Salzlösung umgerechnet.

a)	6,0 mg (8 ccm)	25,2 mg (4 ccm)	50,5 mg (4 ccm)
b)	3,0 „	25,2 „	50,5 „
c)	6 „	50 „	100 „
d)	29,3 mg	245,7 mg	492,4 mg

Versuch No. 2. Normales Kaninchen. Gewicht 1900 g. Harn eiweissfrei. Tod durch Verblutung.

Nierenbrei	12 g
physiol. Kochsalzlösung . . .	24 g
Summa	36 g

a)	? (8 ccm)	28,7 mg (5 ccm)	43,8 mg (4 ccm)
b)	--	23 „	43,8 „
c)	—	52 „	100 „
d)	—	207 mg	394,2 mg

Versuch No. 3. Kaninchen, normal. Tod durch Verblutung.

Nierenbrei	$12^1/_2$ g
physiol. Kochsalzlösung . .	25 g
Summa	$37^1/_2$ g

a)	3,4 mg (7 ccm)	21 mg (4 ccm)	33,4 mg (4 ccm)
b)	2 „	21 „	33,4 „
c)	6 „	64 „	100 „
d)	18,1 mg	196 mg	313,1 mg

Versuch No. 4. Kaninchen, normal. Gewicht 2000 g. Tod durch Verblutung.

Nierenbrei	$12^1/_4$ g
Kochsalzlösung	$24^1/_2$ g
Summa	37 g

a)	6,6 mg (10 ccm)	30,3 mg (5 ccm)	50,2 mg (5 ccm)
b)	2,64 „	24,2 „	40,16 „
c)	6,5 „	60 „	100 „
d)	24,4 mg	224,2 mg	371,5 mg

Versuch No. 5. Kaninchen, normal. Gewicht 2000 g. Tod durch Verbluten.

Nierenbrei	$16^1/_4$ g
Kochsalzlösung	$32^1/_2$ g
Summa	49 g

a)	9,1 mg (12 ccm)	37,4 mg (6 ccm)	75 mg (6 ccm)
b)	3 „	24,9 „	50 „
c)	6 „	50 „	100 „
d)	37 mg	305 mg	612,5 mg

B. Circulationsstörungen.

Nierenhilusabklemmung, 2 Min. dauernd:

Versuch No. 8. Kaninchen, normal, 2100 g.

22. XI. 1904. $^1/_2$12 Uhr Vorm. Laparotomie in Aethernarkose. Die Nierengefässe (Arterie und Vene) werden durch 2 Minuten zugeklemmt, dann wieder freigegeben. Naht.

6 Uhr Nachm. Einige ccm dunklen Harnes ausgedrückt; derselbe ist eiweissfrei.

23. XI. 9 Uhr Vorm. Kaninchen, spontan 20 ccm Harn gelassen, schwach eiweisshaltig.

4 Uhr Nachm. Harn eiweissfrei.

$^1/_2$6 Uhr Nachm. Kaninchen, durch Nackenschlag getödtet.

Die Nieren zeigen makroskopisch keine Besonderheiten.

Nierenbrei	13 g
Kochsalzlösung	26 g
Summa	39 g

a)	11,1 mg (8 ccm)	40,3 mg (5 ccm)	39,7 mg (4 ccm)
b)	5,5 "	32,2 "	40 "
c)	13,7 "	80 "	100 "
d)	53,6 mg	314 mg	390 mg

Nierenvenenabklemmung, 30 Min. dauernd:

Die Nieren werden in Aethernarkose durch Laparotomie freigelegt, die Venen isolirt und mit Klemmen, deren Branchen mit Gummischlauch umwickelt sind, abgeklemmt. Die Wunde wird provisorisch geschlossen. Das Thier wird durch heisse Tücher warm gehalten. Nach 30 Minuten werden die Klemmen gelöst, die Laparotomiewunde wird durch Naht geschlossen. Die Nieren sind stark geschwollen, dunkelblau bis tiefschwarz gefärbt.

Versuch No. 9. Kaninchen, normal, 1850 g.

31. V. 1905. Venenabklemmung 5 Uhr Nachm.

1. VI. 12 Uhr Mittags. Harn 30 ccm, stark eiweisshaltig.

2. VI. 12 Uhr Mittags. Harn 30 ccm, Eiweiss 1,4pM. (durch Wägung bestimmt), Gewicht 1770 g, Tod durch Nackenschlag.

Nierenbrei	11 g
Kochsalzlösung	22 g
Summa	33 g

a)	12,1 mg (8 ccm)	31,5 mg (6 ccm)	37,3 mg (4 ccm)
b)	6 "	21 "	37,3 "
c)	16,1 "	56,3 "	100 "
d)	49,5 mg	173 mg	307 mg

Versuch No. 11. Kaninchen, normal, 1850 g.

Abklemmung 10. X. 10 Uhr Vorm.

11. X. Anurie.

12. X. 9 Uhr Vorm. 20 ccm Harn abgedrückt von mässigem Eiweissgehalte. 11 Uhr Vorm. Thier durch Nackenschlag getödtet (wie in den beiden voranstehenden Fällen im Bauchfellraume keine Spur von Eiterung).

Nierenbrei	14 g
Kochsalzlösung	28 g
Summa	42 g

a)	4,8 mg (4 ccm)	25,5 mg (3 ccm)	22,7 mg (2,5 ccm)
b)	4,8 "	34 "	36,3 "
c)	13,2 "	93 "	100, "
d)	50,4 mg	367 mg	381 mg

C. Hunger.

Versuch No. 12. Kaninchen, normal, 3310 g. Das Thier hungert vom 27. V. 1904 bis zum 9. VI. 1904. Wasser nach Belieben. Gewicht am 9. VI. 2390 g. Tod durch Verbluten. Harn eiweissfrei. Nieren makroskopisch normal.

Nierenbrei	13 g
Kochsalzlösung	26 g
Summa	39 g

a)	54,4 mg (8 ccm)	28,7 mg (4 ccm)	58,7 mg (4 ccm)
b)	27,2 "	28,7 "	58,7 "
c)	46 "	49 "	100 "
d)	265 mg	280 mg	572 mg

Versuch No. 13. Kaninchen, normal, Gewicht 3250 g. Hungert vom 27. V. bis zum 9. VI. Wasser nach Belieben. Gewicht am 9. VI. 2510 g. Harn stets eiweissfrei. Tod durch Verbluten. Nieren makroskopisch normal.

Nierenbrei	12 g
Kochsalzlösung	24 g
Summa	36 g

a)	53,6 mg (8 ccm)	24,9 mg ($3^1/_2$ ccm)	58,9 mg (4 ccm)
b)	26,8 "	28,4 "	58,9 "
c)	46 "	48 "	100 "
d)	241,2 mg	255,6 mg	530,1 mg

D. Nierengifte; (Nephritiden).

1. Aloin.

Versuch No. 15. Kaninchen, normal. Gewicht 1940 g. Harn eiweissfrei. Erhält am 1., 5., 6. und 7. Versuchstage je 5 ccm einer 5proc. Aloinlösung subcutan. Vom zweiten Versuchstage an starke Nephritis, gekennzeichnet durch starken Eiweissgehalt des Harns, massenhafte granulirte Cylinder im Sedimente. Anfänglich Oligurie, in den nächsten Tagen starke Verminderung des Eiweissgehaltes im Harne, vom sechsten Versuchstage an Polyurie, täglich 60—80 ccm mässig eiweisshaltigen, sehr lichten Harnes. Gewicht des Thieres am 9. Versuchstage 1290 g. Das hochgradig abgemagerte Thier wird zu dieser Zeit paretisch, liegt auf der rechten Seite, wird im Verenden secirt.

Die Nieren erweisen sich als sehr stark verändert. Sie sind vergrössert, fahlgelb, mit braunen Punkten gestichelt, weich. Die Kapsel leicht abziehbar. Die Rinde geschwollen, braun, mit hellgelben Streifen.

Nierenbrei	$17^1/_2$ g
Kochsalzlösung	35 g
Summa	$52^1/_2$ g

Filtrat trotz sorgfältiger Durchspülung der Nieren hellbraun gefärbt.

a)	19,3 mg (10 ccm)	22 mg (5 ccm)	53,2 mg (5 ccm)
b)	7,7 "	17,6 "	42,6 "
c)	17 "	41 "	100 "
d)	101 mg	230 mg	560 mg

Versuch No. 16. Kaninchen, normal. 2120 g. Harn eiweissfrei. Das Thier erhält am 1. Tage 2 ccm, am 2. Tage 3 ccm, am 3., 6. und 7. Versuchstage je 5 ccm einer 6proc. Aloinlösung subcutan. Harn anfangs sehr reichlich, 90—100 ccm täglich, hämorrhagisch, Blut- und Eiweissproben stark positiv, weisse und rothe Blutkörperchen, Cylinder. Vom dritten Tage an ist der Harn licht, sein Eiweissgehalt stark im Abnehmen. Am siebenten Tage bekommt das Thier heftiges Zittern, legt sich auf die linke Seite, ist partiell gelähmt. Gewicht 1750 g. Wird in moribundem Zustande seciert.

Die Nieren sind gross, geschwollen, von düsterrother Farbe, gesprengelt, zeigen Blutaustritte, starke Stauungserscheinungen. Die Nierenvenen sind kolossal erweitert. Nach dem Durchspülen ist das Mark vollkommen blass, die Grenzschicht fahlbraun, die Rindensubstanz gelb, mit hellrothen Pünktchen.

Nierenbrei . . . . 17 g			
Kochsalzlösung . . . . . . 34 g			
Summa 51 g			
a)	16 mg (10 ccm)	25 mg (5 ccm)	66 mg (5 ccm)
b)	6,4 „	20 „	52,9 „
c)	12 „	38 „	100 „
d)	81,6 mg	255 mg	673 mg

2. Cantharidin.

Versuch No. 18. Kaninchen, normal. Gewicht 1820 g. Harn eiweissfrei. Erhält am 21. XI. 1904 7 Uhr Nachm. subcutan 2 ccm einer 1 prom. alkalischen Cantharidinlösung. Exitus am 22. XI. 11 Uhr Vorm. In der Harnblase eine geringe Menge blutigen Harnes.

Die Nieren stark hyperämisch; Nierenvenen und Bauchvenen überhaupt ausserordentlich dilatirt, von Blut strotzend, Arterien collabirt. Die äussersten Rindengefässe der Nieren stark erweitert. Nach dem Durchspülen sind die Nieren vollkommen blass bis auf einen röthlichen Streifen in der Grenzschicht.

Nierenbrei . . . . 11 g			
Kochsalzlösung . . . . . . 22 g			
Summa 33 g			
a)	9,6 mg (5 ccm)	36,6 mg (4 ccm)	53,3 mg (4 ccm)
b)	7,7 „	36,6 „	53,3 „
c)	14,4 „	68,8 „	100 „
d)	63,5 mg	302 mg	440 mg

Versuch No. 19. Kaninchen, normal. Gewicht 1820 g. Harn eiweissfrei. Erhält gleich dem vorigen Kaninchen am 21. XI. 1904 7 Uhr Nachm. subcutan 2 ccm der genannten Cantharidinlösung.

22. XI. 1904. 9 Uhr Vorm. 50 ccm mässig eiweisshaltigen Harnes. 6 Uhr Nachm. 10 ccm Harn ausgedrückt, alkalisch, stark eiweisshaltig.

23. XI. 9 Uhr Vorm. 20 ccm Harn, dick eiweisshaltig. 6 Uhr Nachm. Exitus. Nieren sehr weich, schwammig, sonst aber makroskopisch nicht verändert.

Nierenbrei . . . . 14 g			
Kochsalzlösung . . . . . . 28 g			
Summa 42 g			
a)	9,3 mg (8 ccm)	33,1 mg (6 ccm)	30,3 mg (4 ccm)
b)	4,65 „	22 „	30,3 „
c)	15 „	72,6 „	100 „
d)	48,8 mg	231 mg	318 mg

3. Oxalsäure.

Versuch No. 20. Kaninchen, normal. Gewicht 1790 g. Harn eiweissfrei. Am 1. Tage wird 1 ccm, am 2. und 5. Tage werden je 2 ccm einer 10proc. Oxalsäurelösung subcutan injicirt. An der Injectionsstelle liegt vom dritten Tage an die Musculatur bloss. Harnmenge in den ersten Tagen normal. (20—40 ccm), mit geringem Eiweissgehalte, vom 5. Tage an vermehrt (50—110 ccm), auf Essigsäure-Ferrocyankalizusatz blosse Trübung. Tod am Ende des 6. Tages (25. VI. 1904).

Die Nieren sind vergrössert; nach dem Durchspülen zeigt die Rinde vereinzelte helle Flecken, das Mark ist röthlich gefärbt.

Nierenbrei	$20^1/_4$ g
Kochsalzlösung	$40^1/_2$ g
Summa	$60^3/_4$ g

a)	36,1 mg (16 ccm)	47,1 mg (8 ccm)	84 mg (8 ccm)
b)	9 "	23,5 "	42 "
c)	21,5 "	56 "	100 "
d)	136 mg	357 mg	617 mg

Versuch No. 21. Kaninchen, normal. Gewicht 2090 g. Bekommt am 1. Versuchstage 1 ccm, am 2., 5. und 8. Tage je 2 ccm einer 10proc. Oxalsäurelösung subcutan. An der Injectionsstelle der gleiche Befund wie in Versuch No. 20. Der Harn zeigt vom dritten Tage an Spuren von Eiweiss. In den letzten drei Tagen Harnmenge vermehrt (60—100 ccm). Am 9. Versuchstage wird das auf ein Gewicht von 1610 g abgemagerte Thier durch Verbluten getödtet.

Beide Nieren sind klein, blass, gelblich.

Nierenbrei	$12^1/_4$ g
Kochsalzlösung	$24^1/_2$ g
Summe	$36^3/_4$ g

a)	24,3 mg (8 ccm)	47,7 mg (6 ccm)	79,4 mg (6 ccm)
b)	12 "	32 "	53 "
c)	22,6 "	60 "	100 "
d)	110 mg	294 mg	487 mg

F. Schwermetallsalze.

1. Sublimat.

Versuch No. 20. Kaninchen, normal. Gewicht 1650 g. Erhält am 1. Versuchstage 0,5 ccm, am 3. 1 ccm, am 5., 7. und 9. 1,3 ccm, am 11. 2,5 ccm und am 12. Tage 3 ccm einer 2prom. Sublimatlösung subcutan. Harnmengen normal, Eiweissgehalt des Harnes anfangs gering, am 6. und 7. Tage ergeben die Essigsäure-Ferrocyankaliproben starke Fällung, später Albuminurie wieder in Abnahme. Am 14. Versuchstage (22. V. 1905) wird das auf 1150 g abgemagerte Thier todt vorgefunden.

Die Nieren zeigen ausser einer bräunlichen Verfärbung und feinen Stichelung keine Besonderheiten; sie sind etwas vergrössert.

Nierenbrei	18 g
Kochsalzlösung	36 g
Summa	54 g

a)	18,9 mg (8 ccm)	32,4 mg (8 ccm)	64,8 mg (8 ccm)
b)	9,45 "	16,2 "	32,4 "
c)	29 "	50 "	100 "
d)	127,6 mg	218 mg	437 mg

Versuch No. 23. Kaninchen, normal. Gewicht 1630 g. Harn eiweissfrei. Von einer 2prom. Sublimatlösung werden am 1. Versuchstage 0,8 ccm, am 2. 1 ccm am 4. und 8. je 1,3 ccm, am 6. 1,2 ccm, am 10. 2,5 ccm, am 11. 3 ccm und am 16. Tage 4 ccm subcutan injicirt. Harnmengen normal oder wenig vermehrt, in den vier letzten Tagen Polyurie (täglich ca. 70—110 ccm). Vom 2. bis zum 5. Tage im Harn wenig Eiweiss, am 6. und 7. Tage starke Fällung auf Essigsäure-Ferrocyankalizusatz, hierauf wieder Sinken des Eiweissgehaltes. Tod des Thieres am 17. Versuchstage (26. V. 1905). Gewicht 1150 g.

Die Nieren zeigen zahlreiche kleine Blutaustritte.

Nierenbrei	14 g
Kochsalzlösung	28 g
Summa	42 g

a)	33,9 mg (8 ccm)	68,7 mg (8 ccm)	44,6 mg (4 ccm)
b)	16,9 „	34,35 „	44,6 „
c)	37,8 „	77 „	100 „
d)	177 mg	360 mg	468 mg

2. Kaliumbichromat.

Versuch No. 24. Kaninchen, normal. Gewicht 1750 g. Harn eiweissfrei.

Erhält am 1. Tage . . . 0,3 ccm
„ „ 3. „ . . . 0,5 „
„ „ 4. „ . . . 1 „
„ „ 6. „ . . . 1,3 „

einer 1proc. Lösung von Kaliumbichromat ($K_2Cr_2O_7$); (subcutan). Vom 3.—6. Tage zeigt der in ungefähr normaler Menge entleerte Harn auf Essigsäure-Ferrocyankalizusatz schwache Trübung. Am 7. Versuchstage (14. V. 1905) Exitus des 1450 g schweren Thieres. In der Harnblase 130 ccm dunklen Harnes, der auf Essigsäure-Ferrocyankalizusatz einen starken Eiweissniederschlag giebt.

Die Nieren geschwollen, blass.

Nierenbrei . . . . 16 g
Kochsalzlösung . . . . . . 32 g
Summa 48 g

a)	26,8 mg (12 ccm)	32,8 mg (6 ccm)	53,2 mg (6 ccm)
b)	8,9 „	21,9 „	35,5 „
c)	25 „	61,7 „	100 „
d)	107 mg	263 mg	426 mg

Versuch No. 25. Kaninchen, normal. Gewicht 1800 g. Harn eiweissfrei. Subcutane Injectionen von Kaliumbichromat in 1proc. wässriger Lösung und zwar

am 1. Versuchstage . . . . 0,6 ccm
„ 3. Tage . . . . 1 „
„ 4. „ . . . . 1,3 „
„ 6. „ . . . . 1,3 „
„ 10. „ . . . . 1,3 „
„ 12. „ . . . . 2,5 „
„ 16. „ . . . . 3 „

Der anfangs dunkle, später lichte Harn zeigt vom 3.—6. Tage auf Essigsäure-Ferrocyankalizusatz schwache bis mässig starke Trübung, vom 7. Tage an dicke Fällung. Am 17. Tage befindet sich das Thier scheinbar ganz wohl; es wird durch Nackenschlag getödtet (24. V. 1905). Gewicht 1420 g. In der Harnblase 60 ccm lichten, stark eiweisshaltigen Harnes. Die Nieren sind sehr blass, verfettet, gross.

Nierenbrei . . . . 19 g
Kochsalzlösung . . . . . . 38 g
Summa 57 g

a)	33,1 mg (12 ccm)	62,8 mg (12 ccm)	65 mg (8 ccm)
b)	11 „	20,9 „	32,5 „
c)	30,7 „	64,6 „	100 „
d)	157 mg	298 mg	463 mg

3. Methylalkohol.

Versuch No. 26. Kaninchen, normal. Gew. 2820 g.

2. VI. 1904 5 ccm : 40 ccm aq. per Schlundsonde
3. VI. 10 „ : 40 „ „ „ „

3. VI.	10 ccm : 20 ccm aq. per Schlundsonde
4. VI.	15 „ : 40 „ „ „ „
5. VI.	15 „ : 40 „ „ „ „
6. VI.	10 „ : 40 „ „ „ „

Vom zweiten Tage an ist das Thier stets in somnolentem Zustande, zuletzt sehr elend, eben noch Leben zeigend. Harn in den letzten Tagen stark eiweisshaltig. Tod durch Verbluten am 7. VI. Gewicht 2350 g.

Die Nieren sind makroskopisch von normalem Aussehen, zeigen jedoch nach dem Durchspülen auf dem Durchschnitte eine auffallende Blässe.

Nierenbrei	$15^3/_4$ g
Kochsalzlösung	$31^1/_2$ g
Summa	$47^1/_4$ g

a)	46,3 mg (8 ccm)	38,5 mg (4 ccm)	44,6 mg (4 ccm)
b)	23,15 „	38,5 „	44,6 „
c)	52 „	86 „	100 „
d)	275 mg	459 mg	531 mg

4. Jodoform.

Versuch No. 27. Kaninchen, normal. Gew. 1830 g. Erhält am 1. und 2. Versuchstage je 2 ccm, am 3. Tage 5 ccm einer 5 proc. ätherischen Jodoformlösung. Im spärlichen, dunkel gefärbten Harne kein Eiweiss. Am 4. Tage wird das Thier todt vorgefunden (13. X. 1905).

Bei der Section erweisen sich Leber, Milz, Magenschleimhaut und linke Lunge zum Theil als nekrotisch und vereitert. Die Nieren sind etwas geschwollen, blass, mit einzelnen, kleinsten Blutaustritten.

Nierenbrei	15 g
Kochsalzlösung	30 g
Summa	45 g

a)	13,3 mg (8 ccm)	27,6 mg (4 ccm)	42,2 mg (4 ccm)
b)	6,65 „	27,6 „	42,2 „
c)	15,9 „	65,4 „	100 „
d)	74 mg	310 mg	474 mg

5. Phloridzin.

Versuch No. 28. Kaninchen, normal. Gew. 1420 g. Harn eiweiss- und zuckerfrei. Erhält am 1., 3., 4., 5. und 7. Versuchstage je 20 ccm, am 2. 15 ccm, am 10. Tage 40 ccm einer $2^1/_2$ proc. Lösung von Phloridzin in $12^1/_2$ proc. Alkohol subcutan injicirt. Der Harn zeigt einige Stunden nach jeder Phloridzindarreichung starke Zuckerreaction, ist nicht auffallend vermehrt; enthält kein Eiweiss.

Eine Stunde nach der letzten Injection wird das Thier durch Nackenschlag getödtet (26. VI. 1905). Gew. 1470 g.

An den Nieren keine Besonderheiten.

Nierenbrei	10 g
Kochsalzlösung	20 g
Summa	30 g

a)	11,4 mg (8 ccm)	21,8 mg (4 ccm)	46,4 mg (4 ccm)
b)	5,7 „	21,8 „	46,4 „
c)	12 „	47 „	100 „
d)	42,7 mg	163,5 mg	348 mg

Versuch No. 29. Kaninchen, normal. Gew. 2000 g. Erhält von derselben Phloridzinlösung am 1., 2., 3., 4., 5. und 7. Tage je 20 ccm, am 10. Tage 40 ccm. Der Harn zeigt dieselben Verhältnisse wie im vorangehenden Versuche.

Eine Stunde nach der letzten Injection wird das Thier durch Nackenschlag getödtet (26. VI. 1905). Gewicht 1840 g.

Die Nieren zeigen normales Aussehen.

Nierenbrei	13 g
Kochsalzlösung	26 g
Summa	39 g

a)	8,8 mg (8 ccm)	41,2 mg (8 ccm)	63 mg (6 ccm)
b)	4,4 „	20,6 „	42 „
c)	10,5 „	49 „	100 „
d)	43 mg	201 mg	416 mg

6. Phosphor.

Versuch No. 30. Kaninchen, normal. Gew. 2800 g. Erhält in den ersten 5 Versuchstagen je 1 ccm, in den nächsten 4 Tagen 3 bezw. 4, 5 und 5 ccm einer 0,1 proc. öligen Phosphorlösung. Am 9. Tage liegt das Thier paretisch auf der Seite, zeigt am 10. Tage im Rectum eine Temperatur von 33,7° und wird in diesem sehr elenden Zustande verblutet (10. VI. 1904). Gew. 2190 g.

Harn eiweissfrei.

Bei der Section zeigt die Leber den charakteristischen Befund der subacuten Phosphorvergiftung, eine durchgreifende Verfettung. Auch die Nieren sind stark verfettet, von abnorm fahlgelber Farbe, Grenzschicht und Mark weiss.

Nierenbrei	17 g
Kochsalzlösung	34 g
Summa	51 g

a)	15,1 mg (12 ccm)	37,4 mg (6 ccm)	65,8 mg (6 ccm)
b)	5 „	24,9 „	44 „
c)	11 „	57 „	100 „
d)	64 mg	319 mg	560 mg

Versuch No. 31. Kaninchen, normal. Gew. 3100 g. Erhält in den ersten 4 Versuchstagen je 1 ccm, in den darauf folgenden 5 Tagen 3, bezw. 4, 5, 5 und 5 ccm des 0,1 proc. Phosphoröls.

Wird am 10. Tage bei leidlichem Allgemeinbefinden und einem Gewichte von 2550 g verblutet (11. VI. 1904).

Harn eiweissfrei. Leber- und Nierenbefund wie in Versuch 30.

Nierenbrei	19¼ g
Kochsalzlösung	38½ g
Summa	57¾ g

a)	12,3 mg (12 ccm)	35,7 mg (6 ccm)	67,8 mg (6 ccm)
b)	4,1 „	23,8 „	45 „
c)	9 „	53 „	100 „
d)	77 mg	333 mg	652 mg

7. Diphtherietoxin.

Versuch No. 33. Kaninchen, normal. Gew. 1300 g. Injection von 0,3 ccm Diphtherietoxin am 30. V. Tod am 3. VI. 1904. Harn stark eiweisshaltig. Leber und Nieren ohne auffallende Veränderungen.

Nierenbrei	13 g
Kochsalzlösung	26 g
Summa	39 g

a)	15,8 mg (8 ccm)	35 mg (4 ccm)	41,7 mg (4 ccm)
b)	7,9 "	35 "	41,7 "
c)	19 "	83 "	100 "
d)	77 mg	341 mg	407 mg

Versuch No. 34. Kaninchen. Gew. 3500 g. Am 27., 28. und 30. VI. 1904 werden je 0,5 ccm Diphtherietoxin subcutan injicirt. Am letzteren Tage Temperatur, im Rectum gemessen, 38,8°. Am selben Nachmittag Tod des Thieres. Gew. 3370 g. Der Harn zeigt auf Essigsäure-Ferrocyankalizusatz dichte Trübung.

Die Nieren gross, etwas hämorrhagisch. Einzelne Blutungsherde bleiben auch nach dem Ausspülen bestehen. Die Rinde fahl, geschwollen, gesprengelt.

Nierenbrei . . . . 22 g
Kochsalzlösung . . . . . . 44 g
Summa 66 g

a)	39,3 mg (16 ccm)	95 mg (10 ccm)	82 mg (8 ccm)
b)	9,8 "	38 "	41 "
c)	24 "	92 "	100 "
d)	137 mg	532 mg	574 mg

8. Nierenplasma.

Versuch No. 42. Kaninchen, normal. Gew. 1920 g. Erhält das von mehreren normalen Kaninchen in der eingangs beschriebenen Weise gewonnene Nierenplasma subcutan injicirt, und zwar am

3. VII. 1905 . . . . 18 ccm
6. VII. " . . . . 20 "
7. VII. " . . . . 12 "

Harn während dieser ganzen Zeit eiweissfrei. 8. VII. Tod durch Nackenschlag. Gew. 1770 g. Die Nieren zeigen normales Aussehen.

Nierenbrei . . . . 13 g
Kochsalzlösung . . . . . . 26 g
Summa 39 g

a)	4,3 mg (8 ccm)	45 mg (8 ccm)	39,7 mg (4 ccm)
b)	2,15 "	22,5 "	39,7 "
c)	5,5 "	57 "	100 "
d)	21 "	220 mg	387 mg

9. Leberplasma.

Versuch No. 43. Kaninchen, normal. Gew. 1670 g. Subcutane Injection mit dem Plasma zweier normaler Kaninchenlebern, und zwar

12. X. 1905 . . . 2 × 20 ccm
13. X. " . . . 20 "
14. X. " . . . 20 " } Harn stets eiweissfrei.
15. X. " . . . 20 "
16. X. " . . . 15 "

17. X. Tod durch Verbluten aus der Carotis. Gew. 1600 g. Die Section ergiebt normale Befunde.

Nierenbrei . . . . 12 g
Kochsalzlösung . . . . . . 24 g
Summa 36 g

a)	17,8 mg (8 ccm)	27,1 mg (4 ccm)	34 mg (4 ccm)
b)	8,9 "	27,1 "	34 "
c)	26 "	79 "	100 "
d)	80,1 mg	243,9 mg	306 mg

XVI.

Experimentelle Untersuchungen über die Pneumokokken-Virulenz während der Pneumonie.

Von

Dr. **Jürgens,**

Stabsarzt und Assistent der II. med. Universitätsklinik.

Seit einer Reihe von Jahren gilt der Diplococcus Fränkel-Weichselbaum für die grosse Ueberzahl der Fälle von typischer Pneumonie als maassgebender Erreger. Trotzdem kann der klinische Krankheitsbegriff der Pneumonie zur Zeit nicht rein ätiologisch gefasst werden. Denn selbst in Fällen von Lungenentzündung, wo der genannte Mikroorganismus der wirkliche Erreger ist, lässt sich der bakteriologische Nachweis nicht immer am Krankenbette führen. Thatsächlich werden ferner Lungenentzündungen auch noch durch andere Parasiten verursacht. Selbst der Anatom am Leichentisch sieht es dem Präparat nicht immer ohne Weiteres an, welche Aetiologie der betreffende Fall von Lungenentzündung hat.

Aber auch sonst sind die Schwierigkeiten, die dem Forscher hier auf bakteriologischem Gebiete erwachsen, noch recht erheblich. Insbesondere sind wir über den Infectionsweg und über die Wirkungsart des Parasiten für den Verlauf und Ausgang der Erkrankung zum grossen Theil noch auf Vermuthungen und Wahrscheinlichkeiten angewiesen. Schon die erste Frage nach dem Infectionsweg der Pneumokokken hat zur Zeit noch keine exacte Lösung gefunden, und unvermittelt stehen sich die Ansichten über die Bedeutung der Luft- und der Blutinfection noch gegenüber. Eine grosse Schwierigkeit liegt eben in der Thatsache, dass bei gesunden Menschen in der Mundhöhle Pneumokokken vorkommen, ohne dass dieser Befund in Zusammenhang mit einer pneumonischen Erkrankung gebracht werden kann. Wir stehen hier vor derselben Frage wie bei anderen Infectionserregern, die auch im gesunden Menschen gelegentlich gefunden werden, und alle Erörterungen laufen auf die Entscheidung hinaus, wann und wo in einem Organismus normales Verhalten aufhört und das Kranksein beginnt. Dass man in dieser Frage sich nun zunächst einmal an den Mikroorganismus und sein Verhalten im kranken Organismus gehalten hat, ist durchaus berechtigt und begreiflich.

Schon seit dem Beginn der bakteriologischen Wissenschaft ist es

eine allbekannte Thatsache, dass ein Mikroorganismus nicht immer dieselbe Wirkung auf einen empfänglichen Organismus ausübt, und dass seine Virulenz, wie man sich auszudrücken pflegt, grossen Schwankungen unterworfen ist. Man hat daher eben durch den Hinweis auf diese Virulenz der Infectionserreger gewisse Schwierigkeiten in der Pathologie zu beseitigen versucht, indem man überall dort, wo der Verlauf der Lungenentzündung einen bedrohlichen Charakter annahm, ohne dass die klinische Untersuchung dafür einen hinreichenden Grund aufzufinden vermochte, auf die Möglichkeit einer besonderen Virulenz der Krankheitserreger hindeutete. Diese Möglichkeit musste den Versuch nahe legen, den verschiedenen Verlauf der Lungenentzündung aus der Eigenart der betreffenden Pneumokokken zu erklären. Seit den Untersuchungen A. Fraenkel's über die Wirkung pneumokokkenhaltigen Sputums auf Versuchsthiere ist denn auch öfters probirt worden, auf diesem Wege zu einem brauchbaren Resultat zu kommen. Erhebliche Schwierigkeit erwuchs aber diesen Bestrebungen dadurch, dass die Wirkung der Pneumokokken nach Verimpfung auf Versuchsthiere ausserordentlichen Schwankungen unterworfen ist, nicht allein die Temperatur übt einen wesentlichen Einfluss auf die Diplokokken aus, schon durch die Züchtung auf künstlichen Nährböden werden sie so verändert, dass die Prüfung ihrer Eigenschaften ausserordentlich erschwert wird. Man ist deshalb dazu übergegangen, die Versuche nicht mit künstlich gezüchteten Reinculturen anzustellen, sondern aus der Wirkung des pneumonischen Sputums auf Versuchsthiere einige Anhaltspunkte zu gewinnen.

Schon öfters ist nämlich die Beobachtung gemacht worden, dass Versuchsthiere um so schneller sterben, je schwerer das Krankheitsbild des Pneumonikers war, mit dessen Sputum sie geimpft waren. In systematischer Weise hat hierüber Stürtz[1]) in unserer Klinik Versuche angestellt und seine Untersuchungen brachten ein ganz auffallendes Resultat. Die Wirkung des Sputums auf weisse Mäuse zeigte nämlich zu dem Verlauf des pneumonischen Processes beim Menschen eine so auffallende Beziehung, dass Stürtz daraus auf eine Parallele zwischen Pneumokokkenvirulenz beim Menschen und bei der Maus schliessen zu müssen glaubte. Die angewendete Methode hat aber, wie der Autor selbst hervorhebt, so grosse Fehlerquellen, dass gerade deswegen das Resultat so auffallend erscheinen muss; denn besonders vom theoretischen Standpunkt aus lassen sich gegen die Stürtz'sche Arbeit viele und wichtige Bedenken geltend machen. Die thatsächlichen Beobachtungen geben aber doch Anlass genug, den von Stürtz behandelten Fragen nochmals, auch von neuen Gesichtspunkten aus, näher zu treten.

Bei den folgenden Untersuchungen habe ich mich nun zunächst von der Anschauung leiten lassen, dass der Verlauf und die Schwere der Pneumonie von mehreren Factoren abhängig sein muss, denn es sind uns ja eine ganze Reihe Eigenschaften des menschlichen Organismus bekannt, die den Verlauf der Pneumonie ungünstig beeinflussen. Ich brauche ja nur daran zu erinnern, dass Potatoren und Greise der Infection weniger

---

1) Stürtz, Zeitschr. f. klinische Medicin. Bd. 52. Heft 5 u. 6.

gewachsen sind als kräftige Männer, dass ein Vitium cordis, eine Nephritis oder eine Lebercirrhose den Verlauf ungünstig beeinflusst, und dass eine Gravidität eine der gefährlichsten Complicationen darstellt. Auch örtliche Bedingungen spielen eine gewisse Rolle, und es ist bekannt, dass Oberlappenpneumonien eine schlechtere Prognose bieten als andere. Der schwere Verlauf hat hier also nichts Auffallendes, er erklärt sich ohne Weiteres aus der Individualität der betreffenden Fälle. Indessen auch ein anderer Factor, die Eigenschaften der Pneumokokken, verlangt eingehendere Berücksichtigung, denn wenn ein Bakterienstamm nicht immer dem anderen gleicht, so könnte dieser Unterschied doch eventuell von Bedeutung für den Verlauf des einzelnen Falles werden. Mit zwingender Notwendigkeit drängt sich dieser Gedanke auf, wenn solche Menschen, die nach ihrer ganzen Constitution und ihrer Individualität eine günstige Prognose erwarten lassen, nach kurzem Krankenlager dahingerafft werden. Hier liegt es nahe, an eine besonders giftige Art der Infectionserreger zu denken, hier müssen die Pneumokokken Eigenschaften entfaltet haben, denen auch solch kräftiger Organismus nicht gewachsen war. Indessen, so plausibel diese Auffassung sein mag, so wenig durch Thatsachen begründet ist sie bisher. Wo sind denn die Beweise für diese Annahme? Ja, wird man sagen, die Section hat in diesen Fällen nichts ergeben, was den letalen Ausgang erklärt, alle Factoren, die erfahrungsgemäss den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen, sind erwogen, und nichts ist gefunden worden. Hier bleibt also von vornherein nichts anderes als eine schwere Infection als Ursache übrig. Und doch ist diese Argumentation nicht zwingend. Soll für die Beurtheilung der Ursachen eines schweren Verlaufs der Pneumonie der Antheil gemessen werden, der den Bakterien zukommt, so müssen die Eigenschaften der Pneumokokken im einzelnen Fall wirklich durch den Versuch geprüft werden. Dass diese sich ändern, ist eine allbekannte Thatsache, schwierig ist es aber, einen Maassstab zu finden, den Grad dieser Aenderung im einzelnen Krankheitsfall festzustellen. Der Infectionserreger verhält sich nämlich in vitro anders als im menschlichen Organismus. Im Laboratorium kann man über Wachsthum und Wirkungsänderungen eines Bakterienstammes exacte Untersuchungen anstellen, am Krankenbett versagen aber diese Methoden, weil der Organismus selbst keine bekannte und unveränderliche Grösse ist. Und weil eben der Krankheitsverlauf auch von vielen ausserhalb des Krankheitserregers gelegenen Factoren abhängig ist, so erscheint es von vornherein sehr unwahrscheinlich, dass die Resultate der ätiologischen Untersuchungen im Laboratorium dem von manchem uncontrolirbaren Factor abhängigen Krankheitsverlauf entsprechen. Findet sich nun aber trotzdem eine gewisse Congruenz zwischen Thierversuch und Krankheitsverlauf, so müssen, falls man den Zufall ausschliessen kann, complicirtere Verhältnisse vorliegen.

Um zu einem eigenen Urtheil zu gelangen, habe ich selbst Versuche angestellt. Zunächst wurde genau nach Angabe früherer Autoren Sputum von Pneumonikern auf weisse Mäuse und Kaninchen subcutan verimpft, zugleich wurde aber auch das Sputum von Pneumonie-Reconvalescenten und von solchen nicht pneumoniekranken Menschen verwandt, die nach-

weislich auch früher keine Pneumonie überstanden hatten, in deren Sputum aber trotzdem Pneumokokken vorhanden waren. Das Resultat war folgendes: In den allermeisten Fällen gingen die Versuchsthiere innerhalb 3 Tage zu Grunde, wenn sie mit 1,0 ccm pneumokokkenhaltigem Sputum geimpft wurden. Der Tod erfolgte frühestens in der 10. Stünde. Die stärkste Wirkung auf Versuchsthiere übte Sputum von Pneumonikern aus, und hier wiederum hatte das Sputum während der Erkrankung im allgemeinen eine schnellere Wirkung als das während der Reconvalescenz. Indessen hatten manche Patienten noch mehrere Tage lang nach der Krise ein für Mäuse giftigeres Sputum als andere auf der Höhe der Pneumonie. Auch die Schwere der Erkrankung stand nicht direct im Einklang mit der Giftigkeit des Sputums für Mäuse. Im Folgenden will ich nun auf die wichtigsten Punkte dieser Untersuchungen im Einzelnen eingehen.

Eine besondere und wohl die wichtigste Stellung beanspruchen zunächst diejenigen Fälle, welche einen tödtlichen Verlauf nahmen. Denn der pathologisch-anatomische Befund giebt eine wesentlich bessere Einsicht in die vorliegenden Verhältnisse, als dies allein durch klinische Untersuchungen möglich ist. Bei der Durchsicht der letzten 212 Pneumoniefälle, die auf der II. medicinischen Klinik behandelt wurden, fanden sich insgesammt 42 letal verlaufende Fälle. Von diesen möchte ich zunächst drei ausscheiden, die nicht secirt wurden, und neun, die schon wegen ihres hohen Alters (über 60 Jahre) eine ernste Prognose boten. Im Uebrigen wurde in 8 Fällen neben der Pneumonie ein frisches Vitium cordis oder eine Erkrankung des Pericards gefunden. In 4 Fällen bestand eine Schrumpfniere, einmal war eine Lebercirrhose vorhanden. Viermal wurden neben den pneumonischen Veränderungen grössere tuberculöse Herde in den Lungen aufgedeckt. In einem Falle war es zu einer eitrigen Meningitis gekommen, und einmal handelte es sich um eine Gravida im 7. Monat. In all diesen Fällen haben die angeführten Umstände eine nicht unwesentliche Bedeutung für den Verlauf der Pneumonie gehabt. Nicht bei jedem Herzkranken und nicht bei jedem Phthisiker verläuft eine Pneumonie letal, auch hier, kann man einwenden, spielen Unterschiede in der Schwere der Infection eine wichtige Rolle, aber es kann doch keinem Zweifel unterliegen, dass der vermeintliche Einfluss der Virulenz der Infectionserreger auf den Verlauf der Pneumonie bei solchen Fällen weniger zu Tage tritt, und dass er am deutlichsten dort hervortreten muss, wo andere Factoren anscheinend keine Bedeutung haben. Es bleiben also im Ganzen 11 Fälle, für deren letalen Verlauf im klinisch-pathologischen Syndrom keine ausreichende Ursache gefunden wurde. Auch hier werden gewiss mehrere Factoren den tödtlichen Ausgang bedingt haben, denn ein kräftiger Organismus wird der Infection leichter widerstehen wie ein schwächlicher. Wenn aber die Annahme Berechtigung haben soll, dass die Art des Infectes ursächliche Bedeutung für den Ausgang dieser Erkrankungen hat, so muss der Pneumococcus andere, giftigere Eigenschaften als in den übrigen Fällen gehabt haben. Fortlaufende genaue Untersuchungen über die Virulenz des Pneumococcus sind nur in den fünf letzten Fällen angestellt worden, und diesen Unter-

suchungen möchte ich, zumal im Zusammenhang mit zahlreichen Prüfungen gutartig verlaufender Fälle, eine gewisse Bedeutung zuschreiben.

In der Tabelle I sind die Verhältnisse übersichtlich dargestellt. Die Virulenz des Sputums ist durchaus nicht auffallend hoch. Zwar verendeten die Versuchsthiere 3 Mal in weniger als 20 Stunden und einmal sogar nach 12 resp. 16 Stunden, die Prüfung in den ersten Tagen ergab aber niemals eine auffallend hohe Virulenz. Ein Blick auf die folgende Tabelle II beweist sofort, dass oft höhere Virulenz-Grade in günstig verlaufenden Fällen gefunden wurden. So setzte z. B. Fall 6 mit einer sehr hohen Virulenz ein und in Fall 9 war die Virulenz während der ganzen Krankheitsdauer höher als in den tödtlich verlaufenden Fällen. Dasselbe gilt von Fall 16 und zum Theil auch von Fall 18. Auch mit den Stürtz'schen Untersuchungen stehen diese Beobachtungen in vollem Einklang.

In seiner Arbeit finden sich zahlreiche Bestätigungen dieses Befundes. Z. B. schwankte die Virulenz in Fall 6 vom 4. Krankheitstage an bis zur Krise zwischen 12 und 18. Auch in den Fällen 4, 11 und 13 wurden hohe Virulenz-Grade gefunden, ohne dass es zum letalen Ausgang kam. In einer ganzen Reihe meiner Fälle, wie der anderer Autoren, zeichnete sich das Sputum günstig verlaufender Pneumonien also durch hohe Giftigkeit für Mäuse aus, während in mehreren letal verlaufenden Fällen das Sputum viel weniger giftig war. Daraus folgt unmittelbar, dass die Wirkung des Sputums auf Mäuse im All-

Ta-

No.	Name, Stand	Alter	Klinischer Befund und Verlauf	Zahl der Leukocyten 1)	Sectionsbefund
1	F. D., Schneider.	52	Recht. Oberlappen, später auch r. Unterlappen. Tod am 7. Tag.	8 000 12 000	R. Oberlappen im Stadium d. grauen. Mittel- u. Unterlappen im Stadium d. rothen Hepatisation.
2	K. P., Arbeiter.	49	R. Oberlappen, später l. Oberlappen. Tod am 8. Tag.	17 000	R. Oberlappen grau, linker roth hepatisirt.
3	P. D., Drehorgelspieler.	39	L. Unterlappen, später r. Oberlappen. Tod am 9. Tag.	14 000 20 000	L. Unterlappen u. ein Theil d. linken Oberlappens hepatisirt. Beginnende Hepatisation des rechten Oberlappens.
4	K. H., Stanzer.	29	L. Unterlappen, dann l. Oberlappen, schliesslich r. Unterlappen. Tod am 9. Tag.	17 000 22 000 21 000	L. Unterlappen im Stadium d. Resolution, l. Oberlappen grau, r. Unterlappen roth hepatisirt.
5	R. F., Schuhmacher.	57	Recht. Unterlappen, bald darauf auch r. Oberlappen. Tod am 6. Tag.	14 000	R. Lunge hepatisirt.

1) Wo mehrere Leukocytenwerthe verzeichnet sind, beziehen sich diese auf Zählungen zu verschiedenen Zeiten.

gemeinen einen Anhaltspunkt für die Schwere der Infection beim Menschen nicht geben kann.

Aber ein anderer Punkt verdient unsere Aufmerksamkeit, nämlich die auffallende Erscheinung, dass beim Uebergreifen des pneumonischen Processes auf andere Lungenlappen oft — wenn auch nicht immer — eine Steigerung der Sputum-Virulenz bemerkbar wird. Es scheint dies Verhalten ganz gleichmässig in gutartigen, wie letal verlaufenden Fällen sich einzustellen. Indessen, auch für das Fortschreiten des pneumonischen Processes giebt erst der anatomische Befund einen sicheren Anhalt; die klinischen Zeichen sind weit weniger sicher. Ich will daher auch in dieser Hinsicht zunächst über die letal verlaufenden Fälle berichten. Drei Tage vor dem Tode trat in Fall 1 der Tabelle I eine deutliche Virulenzsteigerung des Sputums auf, und zugleich machte sich ein Weitergreifen des pneumonischen Herdes auf den Unterlappen klinisch bemerkbar. Die Section bestätigte den klinischen Befund und zeigte den Oberlappen im Stadium der grauen, den Unterlappen dagegen im Stadium der rothen Hepatisation.

Auch in Fall 3 berichtet das Sectionsprotokoll über einen pneumonischen Nachschub kurz vor dem Tode, und dementsprechend war auch die Sputum-Virulenz am Tage vor dem Tode gestiegen.

Am deutlichsten tritt die Congruenz der Virulenzsteigerung mit dem Weitergreifen der Erkrankung aber in Fall 4 hervor. Der Patient kam bereits am 2. Krankheitstage in unsere Behandlung, und es wurden von

belle I.

Sputumimpfung (1,0 ccm) auf Mäuse an den betreffenden Krankheitstagen								
Tod der Thiere nach der Impfung in Stunden angegeben [2]								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	—	20—22	14—18	14—16	12–16	—	—	—
—	—	—	—	—	18—24	20—24	20—22	—
—	—	—	—	—	20—24	24	—	16—18
—	28—30	26—30	25—30	20—24	22–24	19—20	19	16—18
—	24—26	24	—	20—22	20—24	—	—	—

2) Es wurden stets mindestens 2 Mäuse geimpft.

Ta-

No.	Name, Stand	Alter	Klinischer Befund und Verlauf	Zahl der Leukocyten	Beurtheilung des Falles im Allgemeinen
1	L. H., Packer.	42	L. Unterlappen. Lysis am 6. Tag.	8 000 22 000 14 000	mittel-schwer
2	K. R., Steinsetzer.	44	R. Unterlappen. Krise am 4. Tag.	9 000 16 000 8 000	leicht
3	A. St., Kutscher.	45	R. Unterlappen. Lysis am 8. Tag.	13 000	do.
4	G. D., Schleifer.	35	L. Unterlappen. Krise am 6. Tag.	15 000 21 000 9 000	schwer
5	K. K., Arbeiter.	35	L. Unterlapen, später r. Unterlappen. Lysis am 7. Tag.	27 000 20 000	mittel-schwer
6	O. W., Schuhmacher.	29	R. Unterlappen, dann l. Unterlappen u. r. Oberlappen. Lysis am 10. Tag.	18 000 36 000	nicht schwer
7	C. St., Kutscher.	44	R. Oberlappen, dann l. Lunge. Krise am 8. Tag.	20 000 31 000	do.
8	O. W., Stationswärter.	37	L. Unterlappen. Krise am 9. Tag.	17 000 28 000	schwer
9	R. M., Kellner.	24	L. Unterlappen. Krise am 7. Tag.	12 000 15 000	nicht schwer
10	F. S., Schuhmacher.	32	R. Oberlappen. Krise am 5. Tag.	30 000	leicht
11	F. P., Arbeiter.	16	R. Oberlappen. Krise am 6. Tag.	12 000 12 000	do.
12	A. G., Arbeiter.	42	R. Unterlappen. Krise am 10. Tag.	22 000	schwer
13	R. G., Tapezier.	51	R. Oberlappen. Krise am 8. Tag.	16 000 35 000 22 000	mittel-schwer
14	A. K., Arbeiter.	51	R. Oberlappen, dann r. Unterlappen. Krise am 7. Tag.	18 000	schwer
15	R. F., Bürstenmacher.	24	R. Unterlappen. Krise am 5. Tag.	17 000	leicht
16	P. V., Schlosser.	29	L. Unterlappen. Lyse am 9. Tag.	20 000	do.
17	F. K., Kutscher.	47	L. Unterlappen. Lyse am 7. Tag.	18 000 22 000	schwer
18	J. W., Musiker.	19	R. Lunge, dann r. Oberlappen. Krise am 10. Tag.	8 000 14 000 16 000	do.

diesem Zeitpunkte an fortlaufende Sputumuntersuchungen vorgenommen. Die Virulenz des Sputums war am 2. Tage sehr gering. Die Thiere starben nach 28—30 Stunden. Erst 3 Tage später trat eine geringe Steigerung auf und zugleich wurde um diese Zeit ein Fortschreiten des Processes auf den hinteren Theil des linken Oberlappens constatirt. Wiederum blieb die Virulenz des Sputums 2 Tage auf dieser Höhe, und erst am 7. Krankheitstage trat eine erneute Steigerung auf, die in den nächsten Tagen, wenn auch nur wenig, so doch deutlich nachweisbar an Intensität zunahm, und als am 9. Krankheitstage der Tod eintrat, hatte das Sputum die höchse Virulenz. Auch diese in den letzten Tagen auf-

belle II.

Sputumimpfungen (0,1 ccm) an den betreffenden Krankheitstagen									
Tod der Thiere nach der Impfung in Stunden angegeben									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
—	—	—	20—24	—	23	—	—	—	—
—	—	20—24	—	24	—	29—32	30—36	—	—
—	—	—	—	22—25	24	20—24	—	—	30—36
—	—	—	10	12—16	20—28	27—42	—	—	—
—	—	—	—	—	27—30	21—22	—	—	20—24
—	—	—	—	14—16	15—19	30—34	—	30—36	—
—	—	—	—	—	14—20	15—20	12—15	—	—
—	—	—	—	—	21—24	—	21—32	—	—
—	—	12—20	10—20	10—18	9—10	10—12	—	—	—
—	—	20—26	22	—	—	—	—	—	—
—	—	—	14—18	14—20	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	22—24	24	22	—	—
—	—	—	20—26	—	20—24	24	—	—	—
—	—	—	18—22	—	20—24	30	—	48	—
—	18—20	—	16—20	16—18	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	14—18	12—14	12—18	—
—	—	—	—	25	22—24	20—24	—	—	—
—	—	22—26	16—20	18	—	16—18	14—16	—	—

getretene Steigerung war mit dem Auftreten von neuen Krankheitsherden in der rechten Lunge verbunden. Entsprechend der klinischen Beobachtung ergab die Section nämlich folgendes Bild: Linker Unterlappen im Stadium der Resolution, noch nicht wieder ganz lufthaltig, linker Oberlappen völlig hepatisirt, hinten bereits beginnende Lösung, vorn rothe Hepatisation. Ein grosser Theil der rechten Lunge war ebenfalls hepatisirt, es war nur der vordere Theil des Oberlappens, der Mittellappen und ein kleiner Theil des Unterlappens frei geblieben. Die Pneumonie hat demnach im linken Unterlappen begonnen, ist bald darauf auf den hinteren Theil des linken Oberlappens übergegangen, hat sich einige Tage

später auch in der rechten Lunge ausgebreitet und hat kurz vor dem Tode nicht allein weitere Bezirke der rechten Lunge, sondern auch noch den vorderen Theil der linken Lunge ergriffen.

Die Virulenzsteigerung des Sputums verläuft hier also thatsächlich parallel der klinisch nachweisbaren örtlichen Ausbreitung der Pneumonie. Und da die Prognose in dem letzten Falle zunächst sehr günstig gestellt werden konnte, sich dann aber mit der Ausbreitung der Pneumonie auf andere Lungenlappen entsprechend verschlechterte, so kann es nicht auffallen, dass die Curve der Sputum-Virulenz auch dem Laufe der Prognose parallel geht. Aber es braucht hieraus nicht etwa Anlass genommen zu werden, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen beiden als erwiesen anzunehmen. Denn es darf nicht vergessen werden, dass die klinische Feststellung des Fortschreitens des pneumonischen Processes und damit die Verschlechterung der gestellten Prognose immer erst geraume Zeit dem anatomischen Geschehen nachhinkt, und dass daher die Steigerung der Sputum-Virulenz garnicht der anatomischen Ausbreitung der Pneumonie vorangeht, sondern höchstwahrscheinlich zeitlich nachfolgt. Der Nachweis der Virulenzsteigerung des Sputums geht nämlich, wie sich aus meinen eigenen Versuchsreihen und ebenso aus denen anderer Autoren übereinstimmend ergiebt, dem ersten physikalischen Nachweis der anatomischen Ausbreitung der Pneumonie höchstens um einige Stunden voraus, während doch der thatsächliche Beginn der Erkrankung dem klinischen Nachweise meist viel länger, meist 24 und mehr Stunden, vorangeht. Der Beweis hierfür ist unmittelbar in der Erfahrung gegeben, dass nach Beginn der Lungenentzündung, also nach dem einleitenden Schüttelfrost, manchmal längere Zeit vergeht, bis der physikalische Nachweis der Lungenerkrankung gelingt. In ganz überzeugender Weise lässt sich dies Verhalten manchmal durch die Röntgendurchleuchtung zur Anschauung bringen. So kam einmal ein Patient in unsere Behandlung etwa 18 Stunden nach dem initialen Schüttelfrost. Seine Schmerzen deuteten auf eine Erkrankung des linken Unterlappens, aber physikalisch waren noch keine Veränderungen der Lunge mit Sicherheit nachzuweisen, und auch die Röntgen-Untersuchung zeigte noch helle Lungenfelder. Erst im Verlauf desselben Tages trat Knisterrasseln und tympanitische Dämpfung auf, es vergeht eben eine gewisse Zeit von der ersten wahrnehmbaren Reaction des Organismus bis zum deutlichen Hervortreten localer, anatomischer Veränderungen. Ganz ähnlich wird sich dies nun doch verhalten, wenn der pneumonische Process sich von einem auf andere Lungenlappen ausdehnt, auch hier werden die Krankheitserreger den betreffenden Lungenbezirk viel früher angreifen, als die Reaction des Organismus klinisch nachweisbar wird. Die Entscheidung dieser Frage durch klinische Untersuchungen stösst aber auf grössere Schwierigkeiten als im Beginn der Pneumonie, weil sich nicht immer sicher entscheiden lässt, ob die ersten klinischen Erscheinungen über solchen der Pneumonie benachbarten Lungenpartien auf beginnende pneumonische Erkrankung zu beziehen sind, oder ob es sich nur um Begleiterscheinungen und secundäre Veränderungen in Folge der Pneumonie des benachbarten Lappens handelt.

Hier giebt uns aber der Sectionsbefund gewisse Anhaltspunkte.

So war in dem tödtlich verlaufenden Fall 4, Tabelle I, 16 Stunden vor dem Tode über dem linken Oberlappen an der vorderen Brustwand ausgesprochener tympanitischer Percussionsschall vorhanden und noch keine Spur von Bronchialathmen zu hören. Erst einige Stunden vor dem Tode wurden Dämpfung und Bronchialathmen über dem linken Oberlappen nachweisbar und zugleich kam auch eine Virulenz-Steigerung des Sputums im Thierversuch zum Ausdruck. Da nun die anatomische Untersuchung völlige Hepatisation des ganzen linken Oberlappens auch in den vordersten Partien ergab, muss sich diese Verdichtung in weniger als 16 Stunden vollzogen haben. Eine krankhafte Veränderung dieses Theiles des Oberlappens muss aber schon viel länger bestanden haben, denn in 16 Stunden, vom Zeitpunkte der Infection an gerechnet, kommt es nicht zu einer völligen Hepatisation der Lunge, dagegen spricht jede Erfahrung. Die kurz vor dem Tode im Sputum festgestellte Virulenzsteigerung kann also nicht als Ursache der Ausbreitung der Pneumonie angesehen werden, denn dieselbe trat ja erst in Erscheinung, als der Infect sicherlich schon im Oberlappen bestand, wenn auch klinisch noch keine Erscheinungen nachweisbar waren.

Die Virulenzsteigerung des pneumonischen Sputums tritt demnach manchmal zwar früher im Mäuseexperiment in Erscheinung, als das Fortschreiten des Krankheitsprocesses in der Lunge klinisch erkennbar wird, aber eine kritische Betrachtung der pathologischen Vorgänge macht es doch wahrscheinlich, dass in Wirklichkeit die anatomischen Veränderungen der Virulenzsteigerung vorangehen, und dass daher diese nachweisbare Veränderung des Sputums resp. der darin enthaltenen Pneumokokken nicht die Ursache des Fortschreitens der Pneumonie ist. Allerdings könnte die Steigerung der Sputum-Virulenz vielleicht viel später in Erscheinung treten, als sich dieser Vorgang an Ort und Stelle im pneumonischen Herd vollzieht, und es lässt sich daher die Virulenzsteigerung als Ursache der Progression der Erkrankung nicht ausschliessen. Indessen die experimentellen Untersuchungen bringen weitere Thatsachen, die ebenfalls die Ansicht der Virulenzsteigerung der Pneumokokken als Ursache des Fortschreitens der Pneumonie ganz unhaltbar machen.

Zunächst muss erwähnt werden, dass 2 von 5 letal verlaufenden Fällen keine Virulenzsteigerung erkennen liessen, obwohl auch hier ein Fortschreiten der Pneumonie klinisch und anatomisch beobachtet wurde. Hieraus folgt unmittelbar, dass das Fortschreiten der Pneumonie jedenfalls nicht immer durch eine Virulenzsteigerung der Pneumokokken verursacht wird. Aber noch ein zweiter Punkt verdient besondere Beachtung. Aus den in Tabelle II mitgetheilten Prüfungen ergiebt sich, dass mit wenigen Ausnahmen (No. 4 u. 6) im Verlaufe der Pneumonie eine Steigerung der Sputum-Virulenz bemerkbar wird, und dass diese Steigerung auch dann statt hat, wenn der Process auf den ursprünglichen Herd beschränkt bleibt. So z. B. in Fall 9, 15 und 16. Diese Virulenz-Steigerung bedingt also nicht immer ein Fortschreiten der Pneumonie. Und ebenso, wie die locale Ausdehnung unabhängig ist von der Virulenz, so ist es auch die Schwere des Verlaufes.

Wenn nämlich die Virulenz der Pneumokokken gemessen werden kann an der Wirkung des pneumonischen Sputums auf Mäuse — und dies ist immer noch Voraussetzung dieser Erörterungen — und wenn ferner die hohe Virulenz Ursache des schweren Verlaufes der Pneumonie sein soll, so muss dies selbstverständlich nicht allein in einigen letal verlaufenden Fällen zum Ausdruck kommen, sondern es muss ein solches gesetzmässiges Verhalten sich im Allgemeinen im Verlaufe jeder Pneumonie nachweisen lassen. Das ist aber nicht der Fall. In der Tabelle II sind zahlreiche Fälle verzeichnet, in denen die Pneumonie leicht verlief und auf einen Lappen beschränkt blieb, obwohl die Sputum-Virulenz für Mäuse auffallend hoch war. Ich verweise besonders auf Fall 11 und 16. Auch diese Beobachtungen stehen in keinem Gegensatz zu früheren Befunden anderer Autoren, ich brauche nur an die Fälle 4, 6 und 13 der Stürtz'schen Untersuchungsreihe zu erinnern. Im Beginn der Pneumonie kann das Sputum eine hohe Virulenz für Mäuse haben, ohne dass es zu einem auffallend schweren Krankheitsbilde kommt, und andererseits können Fälle mit geringer Virulenz des Sputums letal endigen, auch ohne dass prognostisch ungünstige Verhältnisse klinisch oder anatomisch nachweisbar waren. Demnach kann die Virulenz, beziehungsweise die Wirkung des pneumokokkenhaltigen Sputums auf Versuchsthiere nicht als wesentlicher Factor für den Verlauf der Pneumonie betrachtet werden.

Wer mit einiger Kritik die Wirkungen des pneumonischen Sputums auf Versuchsthiere beobachtet und in Beziehung zum Krankheitsverlauf des betreffenden Falles gebracht hat, für den kann es keinem Zweifel unterliegen, dass hier noch andere ausserhalb des Pneumococcus gelegene Factoren Bedeutung haben. Um in dieser Frage zu einer unbefangenen Auffassung zu gelangen, scheint es mir nothwendig zu sein, zunächst auf den Begriff der Virulenz selbst einzugehen. Wird nämlich der Begriff der Virulenz eines Infectionserregers so gefasst, wie bisher üblich, nämlich als das Vermögen, im empfänglichen Organismus pathogene Wirkungen hervorzurufen, so muss dieser Begriff ziemlich unfruchtbar für die hier aufgeworfenen Fragen bleiben. Denn die pathologischen Erscheinungen sind ja garnicht reine Wirkungen der betreffenden Infectionserreger, sondern sie sind das Product aus mehreren Factoren, die Wirkung entsteht erst durch die Reactionsweise des Organismus auf den Angriff der Mikroorganismen. Das sehen wir ja am deutlichsten bei der Pneumonie. Die Pneumokokken treiben ihr Wesen auch in der Mundhöhle gesunder Menschen, und nur unter besonderen Umständen entsteht eine Pneumonie. Der menschliche Organismus verhält sich eben complicirter wie unsere gewöhnlichen Laboratoriumsthiere. Bringt man einem Versuchsthier Pneumokokken unter die Haut, so beschränkt sich so ziemlich alles Geschehen darauf, dass dieselben entweder in kurzer Zeit von den thierischen Zellen vernichtet werden, oder dass die Mikroorganismen den Einflüssen der Zellen widerstehen, sie vermehren sich dann und tödten das Versuchsthier. Das erste Meerschweinchen verhält sich aber im Allgemeinen wie das zweite und folgende, eine Individualität tritt beim Versuchsthier viel weniger hervor, und deshalb wirkt ein Infectionserreger

auf das erste Meerschweinchen fast genau so, wie auf ein zweites. Man kann demnach das Versuchsthier als eine gegebene Grösse betrachten und deshalb aus der Wirkung eines Infectionserregers auf solch ein Thier Rückschlüsse auf den Mikroorganismus machen, d. h. man kann von einer Virulenz des betreffenden Erregers für eine bestimmte Thierart sprechen. In der Pathologie des Menschen ist das aber anders. Der Mensch ist eine viel ausgeprägtere Individualität. Was für den Einen Geltung hat, ist für den Anderen eventuell ohne Bedeutung. Am klarsten tritt dies bei der Ausbreitung von Volksseuchen hervor; der Eine wird krank nach der Aufnahme der betreffenden Bazillen, der Andere nicht; der Eine überwindet den Infect, der Andere geht zu Grunde. Und nicht allein in dem Ausgang solcher Infecte, auch in der Art der Reaction kommt die Individualität der betreffenden Personen zum Ausdruck; z. B. wird die Agglutinationscurve eines Typhuskranken weniger durch den inficirenden Bakterienstamm, als vielmehr durch die Individualität des befallenen Organismus bedingt[1]).

Die Wirkung eines Infectionserregers auf den menschlichen Organismus ist also wesentlich abhängig von der Individualität des betreffenden Menschen, und weil wir kein Maass haben, diese individuelle Grösse zu messen, so bleibt auch die sogenannte Virulenz des Parasiten trotz der klinisch und anatomisch nachweisbaren Veränderungen im Organismus eine unbekannte Grösse. Auch die Bakteriologen sind nicht im Zweifel darüber, dass die Virulenz eines Bacteriums immer nur eine relative Grösse ist, und dass es gar keine Methode giebt, im einzelnen Erkrankungsfalle den Virulenzgrad eines Infectionserregers zu bestimmen. Um so auffallender muss es deshalb erscheinen, dass trotzdem für den Verlauf einer Infectionskrankheit immer wieder der etwaige Virulenzgrad des Bacteriums als ausschlaggebender Factor hervorgehoben wird. Die Virulenz eines Infectionserregers bleibt stets auch abhängig von der Individualität des einzelnen Falles. Je widerstandsfähiger der Organismus ist, desto geringer wird die Wirkung der Infectionserreger erscheinen und abgeschwächte Parasiten werden eine starke Wirkung erzielen, wenn sie einen schutzlosen Organismus befallen. Mit anderen Worten: die Virulenz ist wesentlich abhängig von der Individualität des Organismus, und es ist in gewisser Hinsicht ein Pleonasmus, bei einem schweren Krankheitsverlaufe von hoher Virulenz zu reden, denn es steckt darin kein anderer Begriff, als was schon mit dem Wort „schwere Erkrankung" ausgedrückt ist.

Wenn man mir einwendet, dass dem Organismus selbst für den Verlauf einer Erkrankung allerdings eine grosse Bedeutung zukommen mag, dass aber ein schwacher Organismus durch virulente Bakterien doch schwerer geschädigt werden muss, als durch die Infection mit weniger virulenten Erregern, und dass die Eigenschaften der Parasiten daher doch nicht gleichgiltig für den Infect sein können, so scheint mir eine solche Bemerkung selbstverständlich richtig, aber man kann diese Eigenschaften

1) Zur ätiologischen Diagnose des Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschrift. 1904. No. 34.

der Bakterien eben unmöglich beurtheilen nach der Reaction des Organismus. Denn der eine Mensch reagirt auf denselben Reiz ja ganz anders als ein anderer. Für diese Frage wäre es vor allem nothwendig, die Eigenschaften der Infectionserreger im Beginn der Infection festzustellen, denn durch den Infect, also durch die Reaction des Organismus können sich die Bakterien bekanntlich ändern. Schon der Thierversuch bringt hierfür deutliche Beweise. Ein Bakterienstamm kann durch Verimpfungen auf geeignete Thiere nachweisbar verändert werden, und ebenso behalten die Infectionserreger während der durch sie ausgelösten Krankheit ihre ursprünglichen Eigenschaften nicht unverändert bei. Es ist ja bekannt, dass die aus dem Blute und besonders aus der Milz eines Typhuskranken gezüchteten Typhusbazillen in ihrer Wirkung auf Versuchsthiere sich manchmal anders verhalten, als die aus dem Darm desselben Patienten isolirten. Auch zeitlich variirt die Virulenz der aus dem Stuhl des Typhuskranken gezüchteten Bazillen nicht unerheblich, und es ist daher ganz willkürlich, der Virulenz eines während des Infectes gezüchteten Bacteriums eine Bedeutung für den Krankheitsverlauf beizulegen. Die Eigenschaften der Bakterien ändern sich während des Infectes und durch den Infect, d. h. durch die Reaction des befallenen Organismus. Bedeutung würde die Virulenz-Prüfung nur haben, wenn dieselbe vor dem Einsetzen der Infection vorgenommen werden könnte, das ist in der Regel aber nicht möglich. Die Prüfung während des Infectes orientirt uns dagegen garnicht über die ursprünglichen, sondern immer über die bereits durch den Einfluss des Organismus veränderten Eigenschaften. So auch bei der Pneumonie. In der Wirkung des pneumonischen Sputums offenbaren sich nicht etwa die ursprünglichen Eigenschaften der Pneumokokken, sondern die für Mäuse wirksamsten Diplokokken brauchen diese Virulenz im Moment der Infection garnicht besessen zu haben, sie sind erst virulent geworden während des Infectes und durch den Infect.

Da nun eine Aenderung der Virulenz während der Erkrankung stets stattfindet, wie meine Untersuchungen in Tabelle I und II zeigen, so folgt unmittelbar, dass die Eigenschaften der Pneumokokken an und für sich garnicht so wichtig für den Verlauf der Pneumonie sind, wesentliche Bedeutung gewinnt vielmehr die Frage nach dieser Aenderung der Virulenz während des Infectes. Es liegt nun nahe, hier an Stoffe zu denken, die im Pneumonikersputum den Infectionserreger wirksam machen, die vom Pneumococcus selbst gebildet werden während oder durch seine Thätigkeit in der erkrankten Lunge, so dass also diese Vorgänge mehr oder weniger identisch wären mit dem, was Bail Aggressivität der Bakterien genannt hat. Bekanntlich hat Bail nachgewiesen, dass z. B. der Körper Tuberculöser einen Stoff enthält, der, in Verbindung mit Tuberkelbacillen, ein Gift für Meerschweinchen ist. So können nun auch in der pneumonisch erkrankten Lunge Stoffe enthalten sein, die, in Verbindung mit den Pneumokokken, für Thiere sehr giftig sind. Bail stellt nun die Frage: ist dieser Stoff (bei Tuberculösen z. B.) ein Product des tuberculösen Organismus oder ein Product der Bakterien allein? Und er neigt auf Grund seiner Versuche zu der letzteren An-

sicht. Er hält den Stoff für ein Product der Infectionserreger, nennt ihn Aggressin und glaubt, dass die Bakterien erst mit Hülfe dieses Aggressins fähig sind, dem Organismus Schaden zuzufügen. Theoretisch muss diese Möglichkeit zugegeben werden; nicht die Bakterien selbst würden demnach dem Organismus schaden, sondern zunächst würde durch die Aggressine eine schädigende Wirkung ausgeübt werden, und dann erst könnte die ganze Wirkung der Bakterien selbst zur Geltung kommen. Mit anderen Worten, es käme auf dasselbe heraus, was bereits allgemein angenommen wird, dass nämlich die Erreger in einem Falle giftig wirken, wenn auch durch Vermittelung ihrer Aggressine, im anderen Falle aber nicht.

Ich kann hier selbstverständlich nicht im Allgemeinen auf die Aggressinfrage eingehen, meine Versuche mit Pneumokokken und pneumonischem Sputum legten es mir aber nahe, hier durch einige weitere Untersuchungen eine Entscheidung anzubahnen. An und für sich lässt sich ja nichts dagegen einwenden, dass die Pneumokokken in der erkrankten Lunge Stoffe im Sinne des Aggressins gebildet haben, die dann im Verein mit den Pneumokokken auch im Thierversuch wirksam werden, aber es fehlt doch der Beweis, und es wäre ebenso gut möglich, dass der kranke Organismus an der Bildung dieser Stoffe wesentlichen Antheil hätte.

Um einen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, wurden Untersuchungen in der Weise vorgenommen, dass das pneumonische Sputum durch ein Chamberland-Filter filtrirt wurde, so dass pneumokokkenfreies Sputummaterial gewonnen wurde. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wirkung des pneumonischen Sputums durch Zusatz solchen bakterienfreien Materials manchmal zwar etwas verstärkt werden konnte, während dieses Material allein verimpft den Versuchsthieren niemals schadete, aber die Unterschiede sind nicht allzu gross und die Resultate nicht gleichmässig genug, um diesen Versuchen Beweiskraft zuzusprechen. Zum Theil liegt nun dieser ungleichmässige Ausfall der Versuche sicherlich an der Methode. Denn es ist schon von anderen Autoren betont worden, dass das Ergebniss der Sputumimpfungen nur dann einigermaassen gleichmässig ausfällt, wenn grössere Quantitäten (also 0,1 bis 1,0 ccm) verimpft werden. Nimmt man kleinere Mengen als 0,1 ccm, so tritt zwar der Tod des Versuchsthieres in der Regel auch ein, aber die Sterbetermine liegen doch auffallend weit auseinander. Am nächstliegendsten ist es wohl, diese Ungleichheit der Wirkung mit der ungleichmässigen Vertheilung der Pneumokokken im Sputum in Verbindung zu bringen. Gleichmässige Resultate werden nur nach Impfungen grösserer Quantitäten erhalten, und deshalb hielt ich es für gerathen, auch bei weiteren Versuchen bei dieser Methode zu bleiben. Während in der Regel Thiere mit 1,0 ccm Sputum einige Stunden früher verendeten als solche mit 0,1, so wurde dieser Unterschied manchmal etwas geringer, wenn der Sputummenge von 0,1 etwa noch 0,9 pneumokokkenfreies Material zugefügt wurde. Allerdings verendeten diese Thiere niemals so schnell wie die mit 1,0 geimpften, es konnte dies aber von vornherein auch nicht erwartet werden, denn dieselben Stoffe, die in der geringeren

Dosis diese beschleunigte Wirkung hervorrufen sollten, waren ja auch in der grösseren Sputummenge vorhanden. Viel deutlichere Unterschiede liessen sich auch nicht erzielen, wenn die gleiche Sputummenge einmal ohne und einmal mit pneumokokkenfreiem Filtrat verimpft wurde.

Um indessen ausschlaggebende Resultate zu erhalten, wurde die Versuchsanordnung in der Art geändert, dass nicht sputum- sondern pneumokokkenhaltiges Blut der Versuchsthiere als Impfmaterial benutzt wurde. Es wurden einige Tropfen Herzblut einer nach Impfung mit Pneumonikersputum an Pneumokokkensepsis verendeten Maus mit Kochsalzlösung verdünnt und diese pneumokokkenhaltige Flüssigkeit zur Impfung benutzt. Die Gleichmässigkeit des Impfmaterials gestattete hier, ohne Gefährdung einer gleichmässigen Wirkung, merklich kleinere Dosen zu nehmen, und manchmal trat bei diesen Versuchen auch in der That ein merklicher Einfluss des pneumokokkenfreien Sputummaterials hervor. So starb z. B. ein Versuchsthier nach 30 Stunden, ein anderes dagegen schon nach 24 Stunden, obwohl es nur mit dem 10. Theil der Pneumokokken, zugleich aber mit 0,9 des Sputumfiltrates geimpft war. Auch mit Reinculturen von Pneumokokken wurden diese Versuche wiederholt, und zwar mit ähnlichem Resultat. Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, dass diese letzten Versuche noch ungleichmässiger ausfielen, insofern, als manchmal die Pneumokokken ihre Fähigkeit, Versuchsthiere in kurzer Zeit zu tödten, durch die Cultur verloren hatten, und ich möchte daher auch in dieser Versuchsanordnung den Untersuchungsresultaten keinen bindenden Werth beimessen.

Es mögen demnach im pneumonischen Sputum Stoffe vorhanden sein, die im Thierversuch die Wirkung der Pneumokokken erhöhen. Nach den eben besprochenen Versuchen kann es aber nicht zweifelhaft sein, dass der Ausfall des Thierversuchs nicht durch diese Stoffe bedingt wird, dass er vielmehr im Wesentlichen von den Pneumokokken selbst resp. von Stoffen in denselben abhängig ist. Es ist also nicht gerechtfertigt, die Virulenzänderung des pneumonischen Sputums durch den wechselnden Gehalt an giftigen Stoffen neben den Pneumokokken zu erklären. Zu dieser Annahme berechtigen die bisherigen Versuche nicht. Bessere Methoden werden zu entscheiden haben, ob und unter welchen Umständen giftige Stoffe neben den Pneumokokken auftreten, oder ob diese Stoffe stets an die Parasiten selbst gebunden bleiben. Wie dem aber auch sein mag, eine Erklärung für die Virulenzänderung des Sputums würde auch damit noch nicht gegeben sein. Die wichtigste Frage bleibt immer die nach dem Ursprung dieser Aenderung. Mag diese Aenderung bedingt sein durch Stoffe neben den Bakterien oder durch solche in den Parasiten selbst, immer fragt es sich, woher stammen diese Stoffe? Werden sie von den Bakterien gebildet oder hat auch der Organismus Antheil an ihrer Entstehung? Im Allgemeinen gilt bekanntlich die Auffassung, dass die Virulenzschwankungen durch die Thätigkeit des Bakteriums entstehen, und dementsprechend nimmt auch Bail für seine Aggressine eine Bildung durch die Bakterien an. Der Organismus hat nach seiner Auffassung an der Entstehung solcher Stoffe keinen wesentlichen Antheil. Und doch braucht es nicht so zu sein.

Schon eine einfache Ueberlegung muss es unwahrscheinlich machen, dass bei der Pneumonie Aggressine im Sinne Bails wirksam sind. Wären nämlich die das pneumonische Sputum virulent machenden Stoffe Producte der inficirenden Diplokokken, so müssten sie doch in denjenigen Fällen von Pneumonie am reichlichsten oder am stärksten gebildet werden, in denen die Infectionserreger die Uebermacht über den Organismus erhalten, in denen also schliesslich der Tod eintritt. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Wir haben gesehen, dass auch in ganz leicht verlaufenden Pneumonien sehr virulentes Sputum und damit reichlich derartige Stoffe gebildet wurden. Würde man sie als Aggressine auffassen, so würde damit gesagt sein, dass die Pneumokokken in diesen leichten Fällen im Stande waren, reichlich Aggressine zu bilden, und dass ihnen also die Möglichkeit den Organismus zu schädigen, gegeben war, dass sie es aber trotzdem nicht thaten. Vor allem sprechen aber gegen die Deutung dieser Stoffe als Bakterien-Producte die Versuche, welche mit den Lungen zweier an Pneumonie verstorbenen Patienten vorgenommen werden konnten. Nach der Aggressin-Theorie müsste der Vorgang in einem von der Pneumonie befallenen Lungenlappen derart von statten gehen, dass die Pneumokokken zunächst Aggressine in den Lungentheil senden, dass alsdann auch die Kokken selbst sich dort ansiedeln und vermehren und von neuem Aggressine bilden können. Mit andern Worten: in der pneumonisch infiltrirten Lunge müsste sich eine grosse Menge Aggressin vorfinden und die Pneumokokken müssten hier deshalb virulenter sein als in anderen Lungentheilen. Das ist aber garnicht der Fall. Zunächst beweist schon die mikroskopische Untersuchung, dass in der grau hepatisirten Lunge nicht mehr so zahlreiche Pneumokokken zu finden sind als in den roth hepatisirten Stellen. Wollte man die Steigerung der Sputum-Virulenz beim Fortschreiten des pneumonischen Processes als Folge einer Aggressin-Vermehrung deuten, so wäre es doch ganz räthselhaft, wie diese zu Stande kommen sollte. In den pneumonischen Herden nimmt die Menge der Diplokokken ab, dort kann also keine grössere Aggressin-Production statthaben, trotzdem aber sollen neue pneumonische Herde durch Aggressin-Vermehrung verursacht werden. Es liegt auf der Hand, dass diese Annahme nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, zumal sie auch mit anderen thatsächlichen experimentellen Ergebnissen nicht im Einklang steht. Verimpft man nämlich den durch Auspressen der hepatisirten Lunge gewonnenen Saft auf Versuchsthiere, so ergiebt sich, dass die vorgeschrittenen Herde durchaus nicht das wirksamere Material liefern. Der Saft aus grau hepatisirten Stellen ist kaum verschieden von dem der rothen Hepatisation, und beide sind vielleicht etwas weniger wirksam als das Material aus den noch nicht völlig infiltrirten Stellen. Wären die pneumonischen Infiltrate Bildungsstätten von Aggressin, so müsste dies doch im Thierversuch zum Ausdruck kommen, die Impfungen mit Lungensaft sind nach meinen Versuchen aber umso wirksamer, je frischer der pneumonische Process ist. Die wirksamen Stoffe müssen also an Ort und Stelle entstanden sein und können nicht etwa in anderen Krankheitsherden gebildet und dann weiter geschickt worden sein. Aber auch die Bakterien können nicht

in letzter Linie den Anlass zur Bildung dieser Stoffe gegeben haben. Denn würden sie von den Bakterien gebildet und würden sie den Infectionserregern den Boden vorbereiten, so wäre damit wieder ganz unerklärt, warum es denn nicht in allen Fällen mit hohem Gehalt an solchen Stoffen zum Fortschreiten der Pneumonie kam? Wer unbefangen diesen Beobachtungen und den aus experimentellen Untersuchungen sich ergebenden Thatsachen gegenübertritt, kann nicht im Zweifel darüber bleiben, dass die neben oder in den Bakterien wirksamen Stoffe eine ganz andere Entstehung und Bedeutung haben müssen.

Sie sind zu denken als Reactionsproducte des von einer Pneumokokken-Infection befallenen Organismus. Nur auf diese Weise lassen sich alle Erscheinungen zwanglos erklären. Unter dem Einfluss des Pneumokokken-Infectes werden in dem befallenen Lungenabschnitt Stoffe gebildet, die auf die Infectionserreger einen Reiz ausüben. Es wird nun ganz von der Art und der Grösse dieses Reizes abhängen, ob die Pneumokokken sich daraufhin ändern, ob sie sich vermehren oder ob sie vernichtet werden. Zweifellos wird die Reaction in vielen Fällen so stark sein, dass die Pneumokokken sofort wirkungslos gemacht werden, sodass es also überhaupt zu keiner wirklichen Erkrankung kommt. Manchmal aber wird die Reaction des Organismus schwächer ausfallen, sodass die Pneumokokken mit einem Gegenreiz antworten, indem sie sich vermehren, Gifte produciren und wiederum den Organismus zu grösserer Reaction veranlassen. Wirkung und Gegenwirkung halten sich das Gleichgewicht, bis auf einer Seite der Reiz erlahmt und damit die Entscheidung herbeigeführt wird. Man wird vielleicht einwenden, also sind es doch die Pneumokokken, welche die giftigen Stoffe produciren und hierdurch erst eine Reaction des Organismus auslösen. Gewiss! Aber diese Production der Bakterien erfolgt erst durch den Reiz des befallenen Organismus. Nicht die primären Eigenschaften der Infectionserreger bestimmen im wesentlichen die Schwere des Infectes und den Verlauf der Krankheit, sondern vor allem der Zustand des befallenen Organismus. Seine Fähigkeit, den Mikroorganismen wirksam entgegenzutreten, ist bestimmend für die Aenderung der Pneumokokken. Damit ist erklärt, warum das Sputum im Beginn der Erkrankung gewöhnlich nicht sehr virulent ist, warum es erst im Verlauf der Pneumonie und insbesondere dann, wenn die Entzündung auf andere Lappen übergreift, virulenter wird. Damit ist aber auch erklärt, warum es nicht immer so sein muss, und warum bei hoher Virulenz des Sputums die Genesung folgen kann. Ohne weiteres wird auch verständlich, warum in einem Lappen der Organismus den pneumonischen Infect überwindet, und warum es trotzdem in anderen Gebieten zu erneutem Aufflackern kommen kann. Nicht Aggressine sind hier auf räthselhafte Weise entstanden, nachdem sie an anderen Orten vernichtet sind, sondern dieselbe Unfähigkeit des Organimus, dem ersten Auftreten des Infectes genügend entgegenzutreten, kommt auch in anderen Lungenabschnitten zum Ausdruck. Während die Reaction z. B. im Unterlappen noch im vollen Gange ist, beginnt auch der Oberlappen in seiner Widerstandsfähigkeit gegen den Infect nachzulassen, die Pneumokokken gewinnen auch hier an Boden und wenn auch

der Unterlappen allmählich den Infect überwindet, so wir doch auch im Oberlappen noch der ganze Vorgang einer Pneumonie nothwendig, um hier denselben Erfolg zu erringen. Also nicht die aggressive Thätigkeit besonders giftiger Pneumokokken, sondern eine ungenügende Wirkung der Schutzkräfte des Organimus giebt den Anstoss zum Weiterschreiten der Erkrankung auf andere Lungentheile. Und was für Vorgänge während des Infectes gilt, hat ebensolche Bedeutung für die Pathogenese der Pneumonie überhaupt. Nicht besondere, aus der Aussenwelt mitgebrachte Eigenschaften befähigen den Pneumococcus, eine Lungenentzündung auszulösen, sondern erst durch ein Nachlassen der natürlichen Schutzkräfte des Organismus wird eine Vermehrung der Pneumokokken ermöglicht, und auch die qualitativen Veränderungen der Infectionserreger während des Infectes kommen nur durch die Reactionsart, d. h. also durch die individuelle Reaction des Organismus zu Stande. Nicht durch die primären Eigenschaften der Pneumokokken, sondern durch die in jedem Einzelfalle verschiedene Eigenart des Organismus wird der Verlauf und Ausgang des pneumonischen Infectes bestimmt.

XVII.

Bemerkung zu der Arbeit von Alfred Klett: „Zur Chemie der Weigert'schen Elasticafärbung"

in Band 2 dieser Zeitschrift, S. 655.

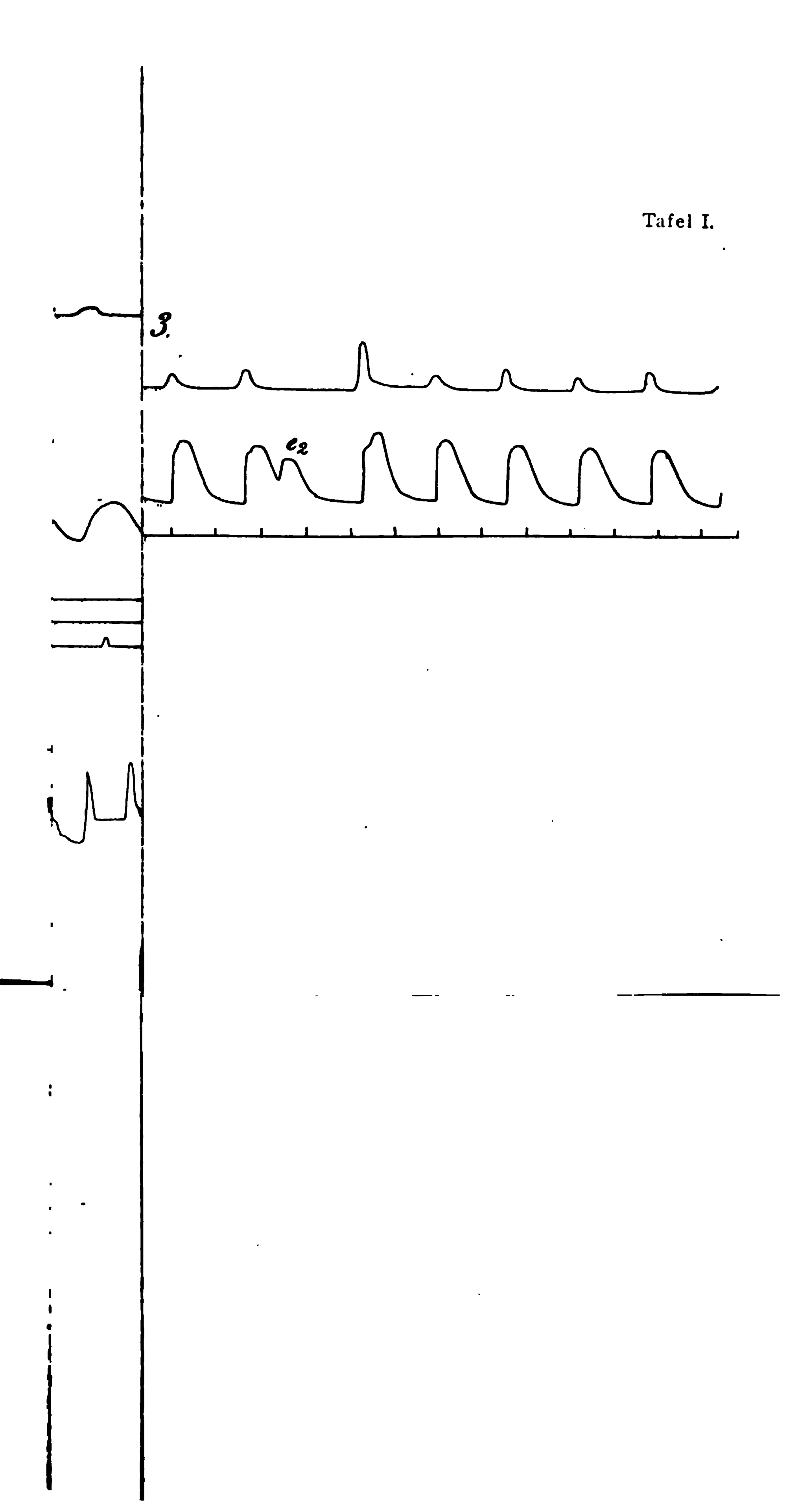
Von

L. Michaelis.

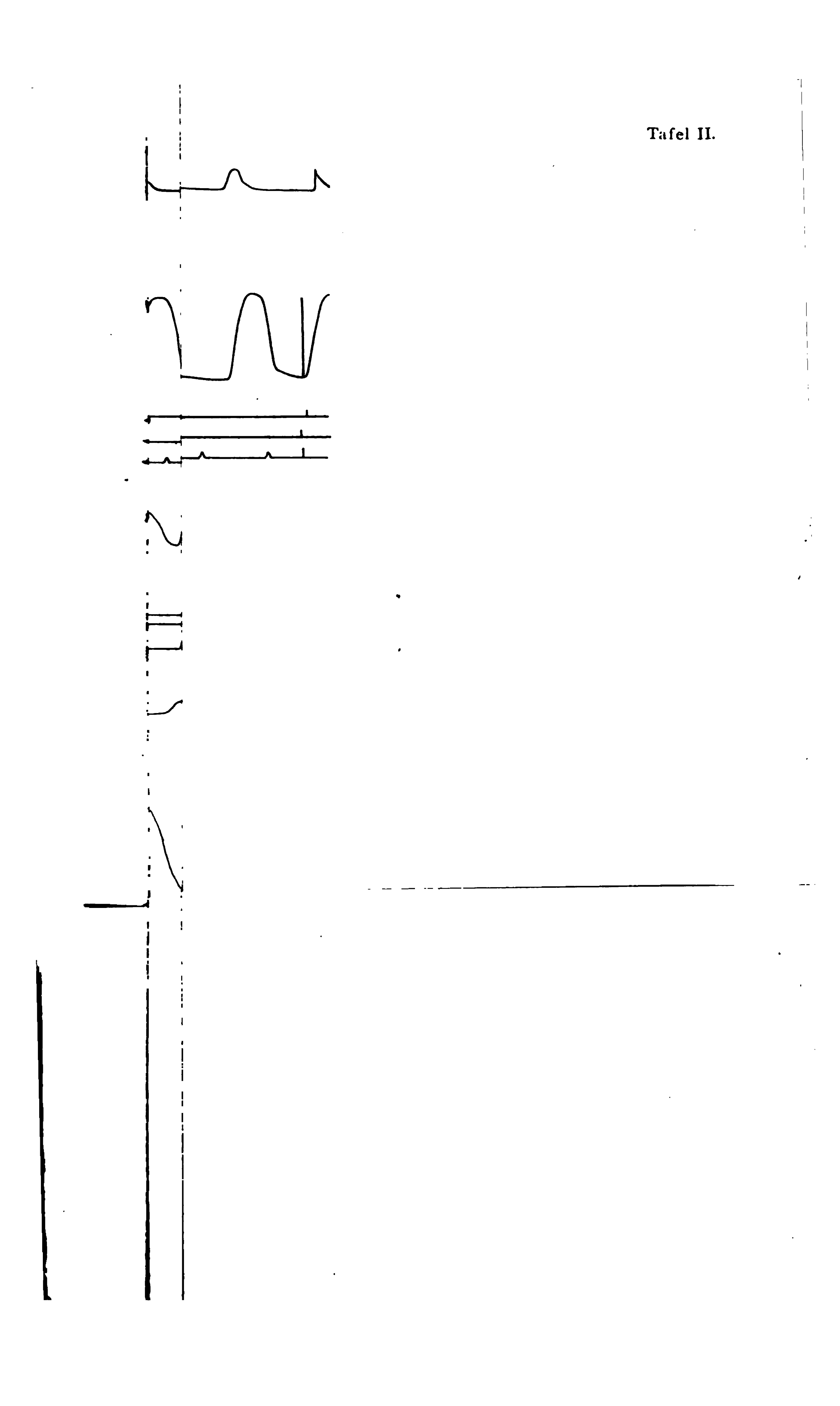
Klett berichtet, dass er mit Parafuchsin keinen Elastinfarbstoff nach der Weigert'schen Vorschrift erhalten konnte. Er gründet darauf eine Theorie, nach der die CH_3-Gruppe, welche das Fuchsin mehr als das p-Fuchsin besitzt, zum Zustandekommen der Elastinfarbstoffe nothwendig sei, indem sie zur COOH-Gruppe oxydirt wurde. Ich kann dem nicht beistimmen, denn ich erhielt mit reinem Parafuchsin (von Kalle u. Co. in Biebrich) einen genau so guten Elastinfarbstoff wie mit Fuchsin.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

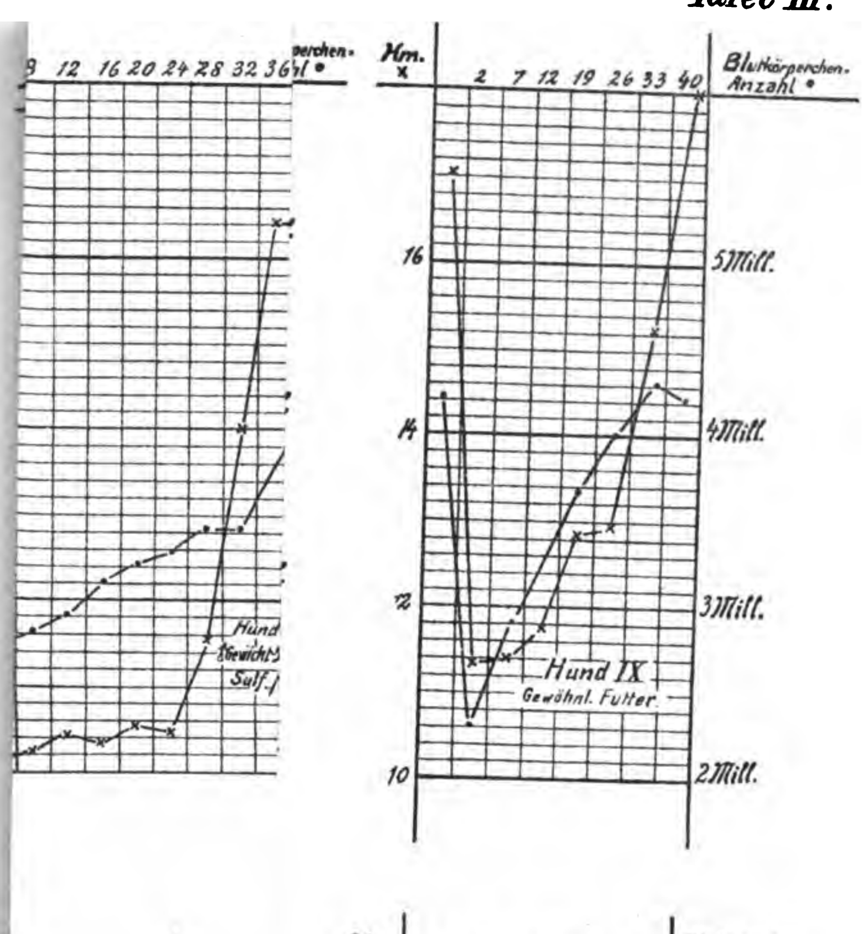
Tafel I.



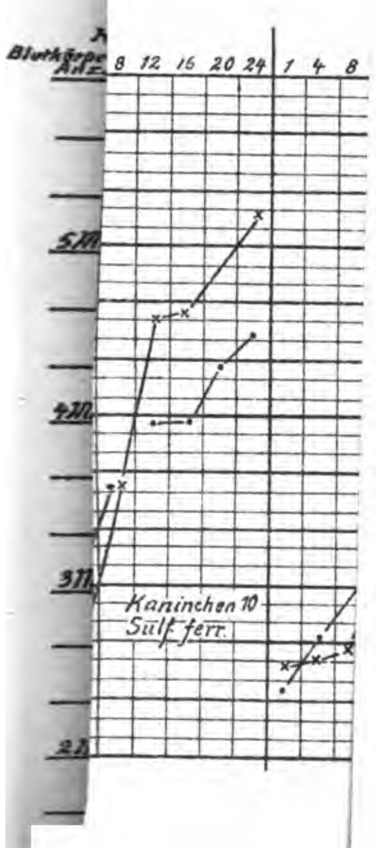
Tafel II.



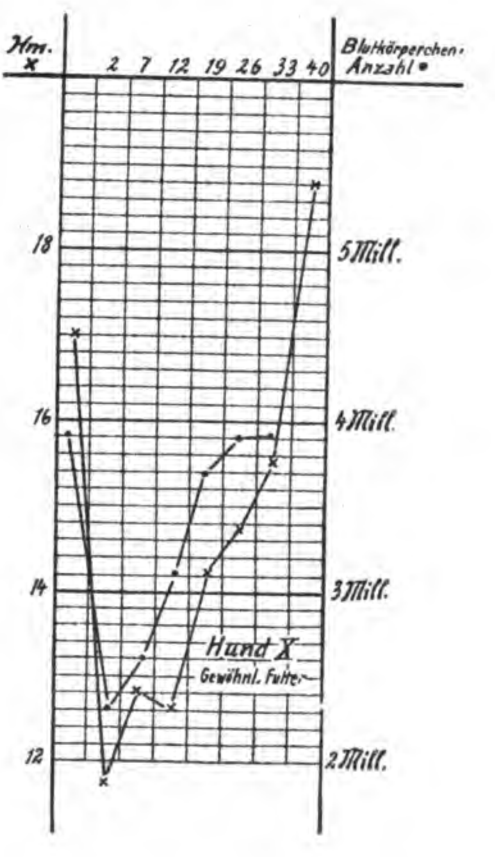
Tafel III.



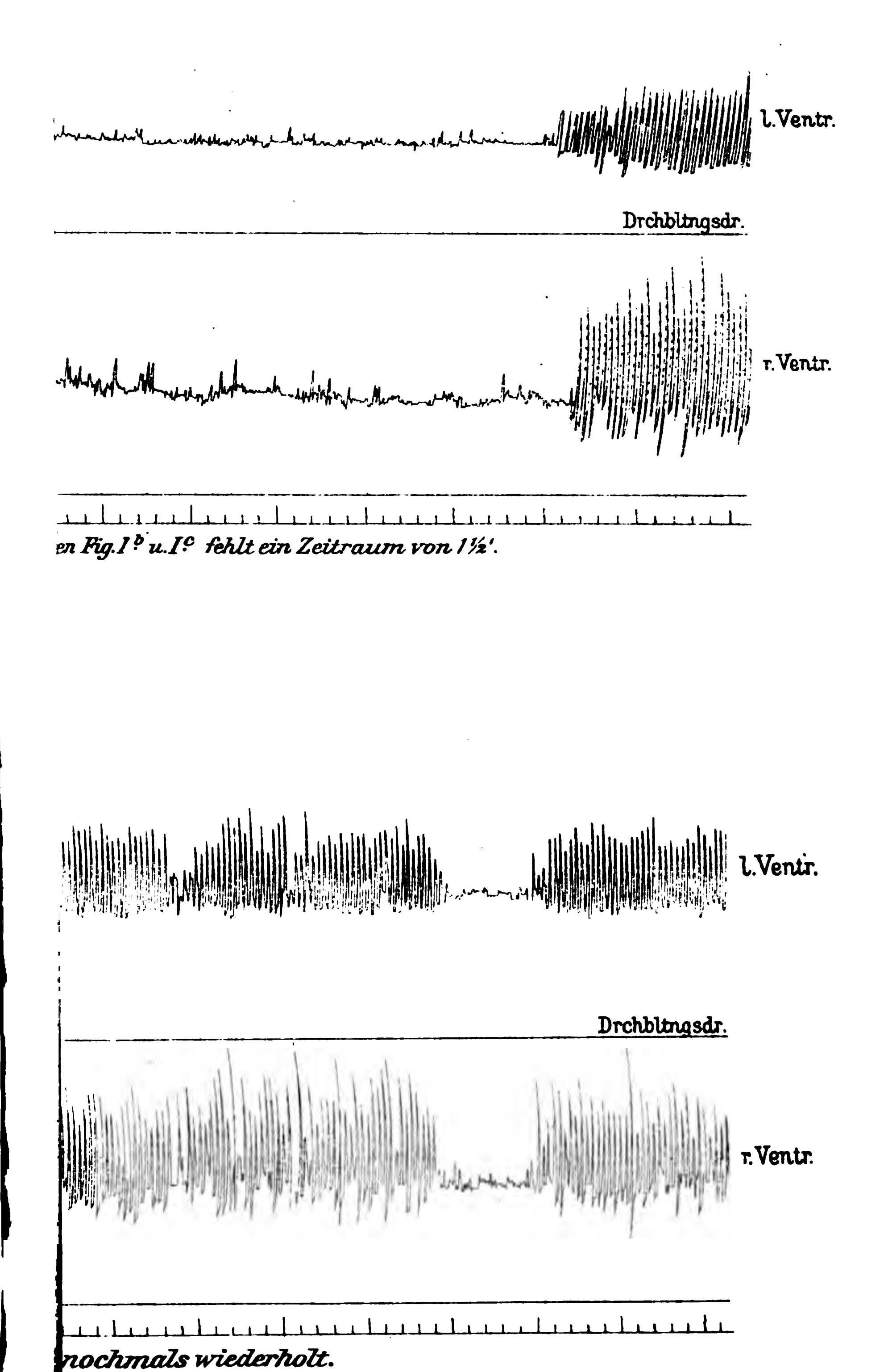
8 12 16 20 24 28 32 36
Hund
Sulf.
Hm.
2 7 12 19 26 33 40
Blutkörperchen-Anzahl
16
14
12
10
5 Mill.
4 Mill.
3 Mill.
2 Mill.
Hund IX
Gewöhnl. Futter.

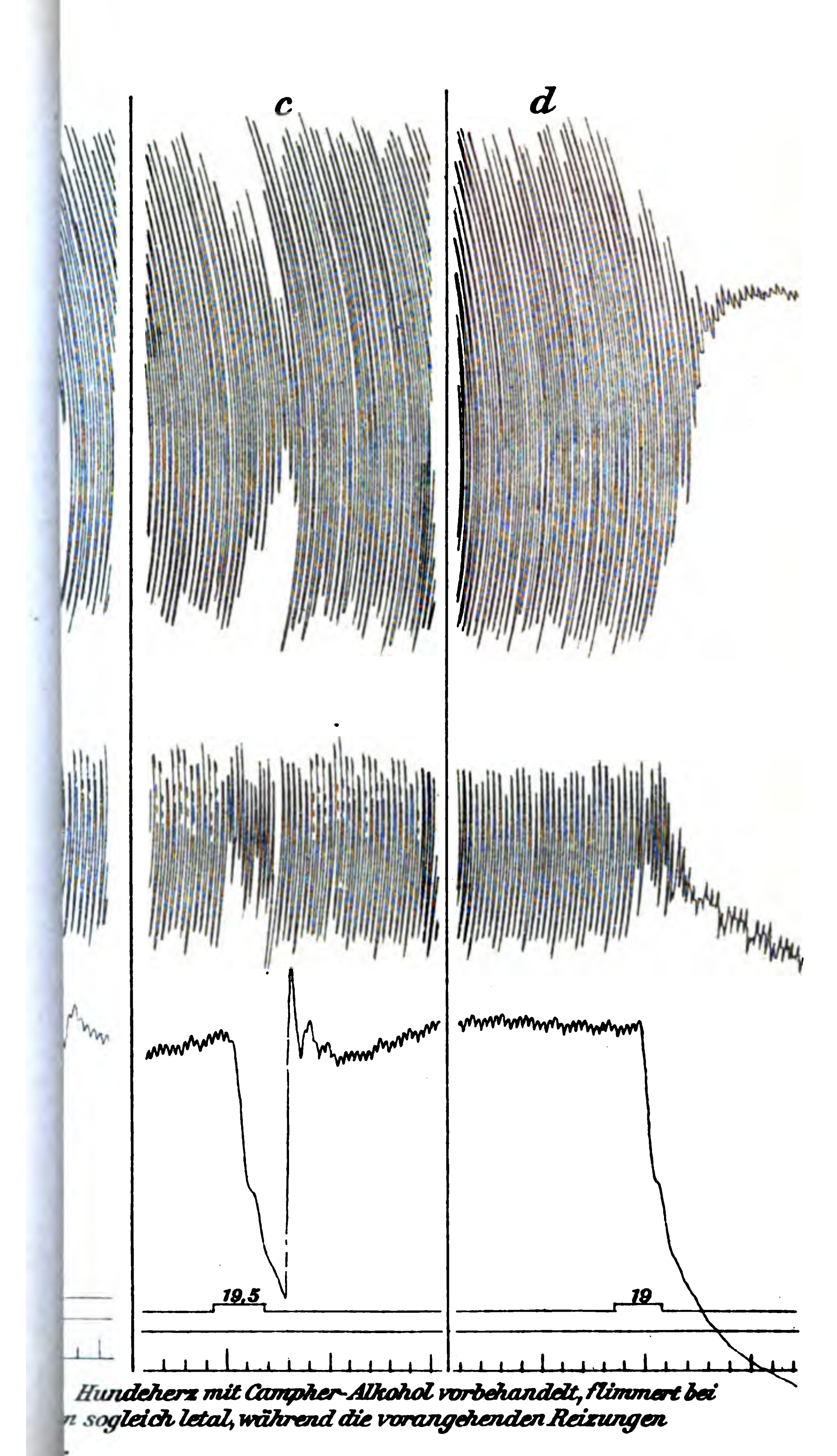


8 12 16 20 24 1 4 8
Kaninchen 10
Sulf. ferr.

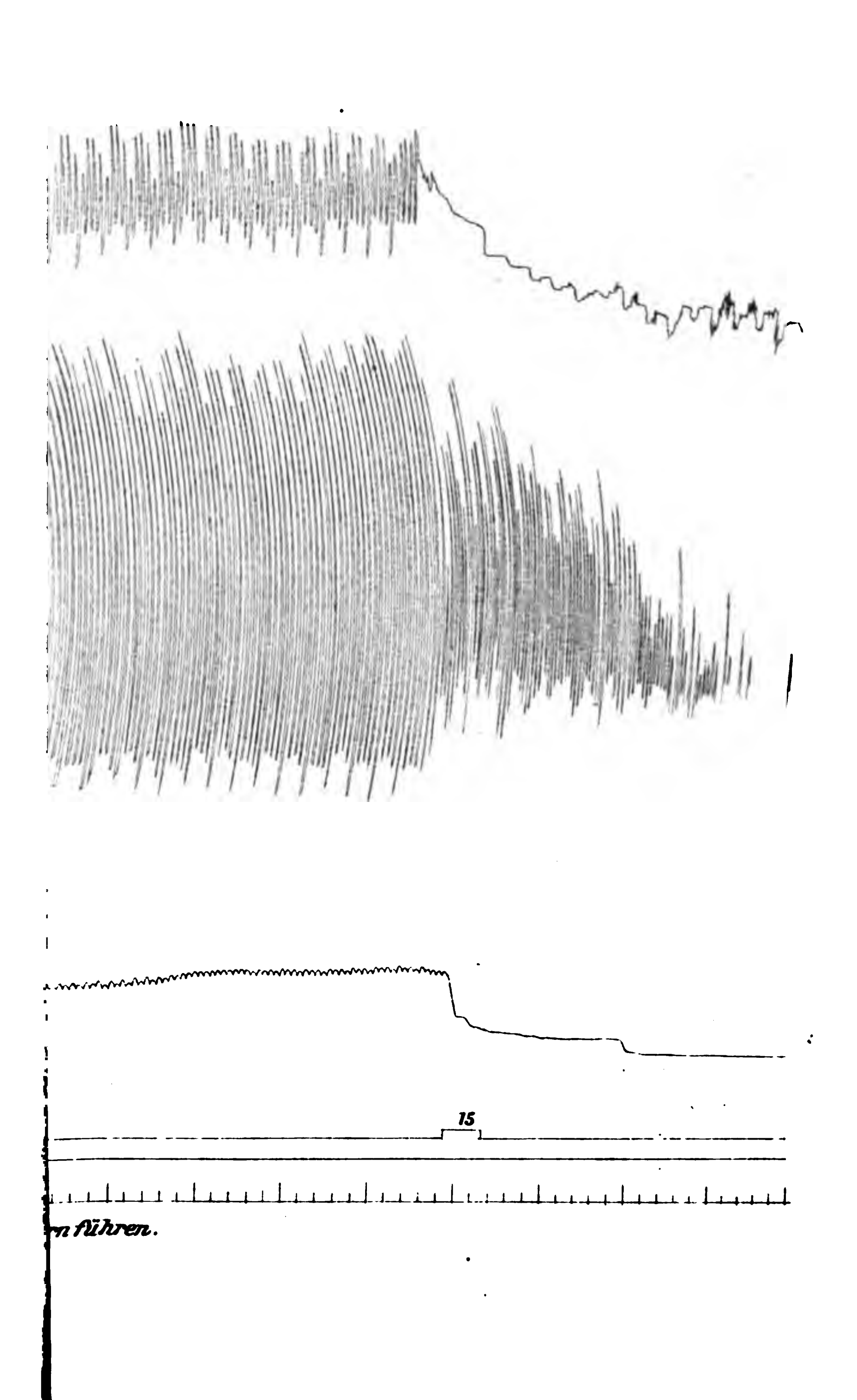


Hm.
2 7 12 19 26 33 40
Blutkörperchen-Anzahl
18
16
14
12
5 Mill.
4 Mill.
3 Mill.
2 Mill.
Hund X
Gewöhnl. Futter

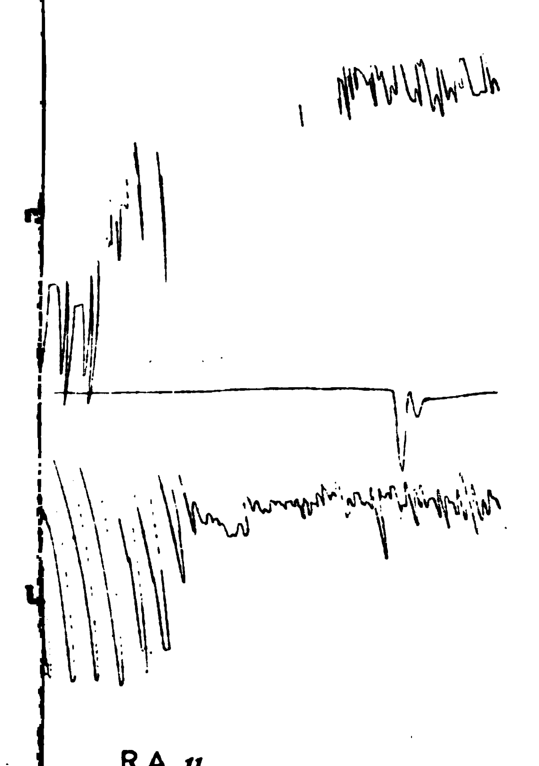

l. Ventr.
Drchbltngsdr.
r. Ventr.
en Fig. I b u. I c fehlt ein Zeitraum von 1½'.
l. Ventr.
Drchbltngsdr.
r. Ventr.
nochmals wiederholt.



Hundeherz mit Campher-Alkohol vorbehandelt, flimmert bei
...n sogleich letal, während die vorangehenden Reizungen



…n führen.



ıischen Tätigkeit nach
ısgelöstes Flimmern.

XVIII.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Die Hemmung der Hämolyse durch inactivirte menschliche Sera.

Von

Dr. **G. v. Bergmann** und Dr. **W. Keuthe,**
klin. Assistenten. Volontär-Assistent.

So sehr das Thatsachenmaterial betreffend die Lehre von der Hämolyse in den letzten Jahren angewachsen ist, so häufig auch von klinischer Seite der Versuch gemacht worden ist, das hämolytische Verhalten menschlicher Sera irgendwie zu Zwecken der Klinik zu verwerthen, so liegt bisher doch kaum etwas Feststehendes vor, was die specielle Pathologie sich als gesicherten Besitz zueignen könnte. Unter dem wenigen anscheinend vorhandenen sind es gewisse hämolytische Phänomene bei der Urämie, die das Interesse der Kliniker auf sich gezogen haben. Phänomene von denen man hoffte, dass sie vielleicht selbst von diagnostischem Belang, doch jedenfalls von Bedeutung werden könnten zum Verständniss der noch immer dunkeln Pathogenese der Urämie. Neisser und Doering (1) fanden im Jahre 1901, dass die hämolytische Fähigkeit des activen menschlichen Serums durch das bei 56° inactivirte Urämieserum gehemmt wird, d. h. dass das inactivirte Serum in genügender Menge zugesetzt, die Hämolyse vollständig verhindern kann, die für gewöhnlich eintritt, wenn actives Menschenserum auf Kaninchenblutkörperchen einwirkt.

Die zahlreichen Arbeiten, die in der Folge erschienen, befassten sich im wesentlichen mit einer Nachprüfung und Erweiterung der Neisser-Doering'schen Arbeit. Nur wenige sind indessen nach den Principien durchgeführt, die für eine rationelle Nachprüfung gefordert werden müssen, d. h. nur wenige halten sich streng an die einwandsfreie Methodik, die der ersten Arbeit zu Grunde lag. Nur zur Rechtfertigung dessen, dass wir nicht alle Arbeiten heranziehen können, seien uns ein paar Worte über diejenige Methodik erlaubt, die principiell gefordert werden muss, will man ein Urtheil abgeben, ob ein Serum hemmende Eigenschaften besitzt oder nicht. Wenn man die hämolytische hemmende Wirkung eines inactivirten Serums nachweisen will, so darf die complet lösende Menge activen Serums nicht in beliebigen Mengen überschritten

werden. Es muss vielmehr die grade noch complet lösende Dosis vorher genau bestimmt und nur zu dieser das inactiv hemmende Serum zugefügt werden. Von dem inactivirten Serum sind dann wiederum verschieden abgestufte Mengen jedesmal zur complet lösenden Dosis hinzuzufügen, um so ein Maass für die Intensität der Hemmung zu erhalten. Die Betonung dieser selbstverständlichen Regeln scheint uns, wie gesagt, aus dem Grunde nicht müssig, weil ihre nicht strenge Beachtung es uns unmöglich macht, die Arbeiten von Hedinger (2), Wolze (3), Senator (4) und Lüdke (5) für unser Thema in vollem Umfange heranzuziehen. So können wir uns im Wesentlichen nur auf die Untersuchungen von Laqueur (6), Neisser und Friedemann (7) sowie Micheli (8) stützen. Diese Autoren konnten sämmtlich das Neisser-Doering'sche Hemmungsphänomen in dem einen oder anderen Falle von Urämie bestätigen. Es besteht also eine volle Uebereinstimmung in der Thatsache des Phänomenes als solchem. Allerseits wird auch zugegeben, dass nicht in jedem Falle von Urämie das Phänomen vorhanden ist, dass sogar derselbe Patient das eine Mal stärker, ein anderes Mal schwächer, oder auch garnicht die Hemmung zeigt. Wir wollen vorwegnehmend berichten, dass auch wir unter fünf untersuchten Fällen von ausgesprochener, oder nur angedeuteter Urämie in drei Fällen das Symptom beobachtet, und dass wir ebenfalls eine Schwankung der hemmenden Kraft im Verlauf der Erkrankung constatirt haben. So zeigte ein Urämieserum (Fall II) bei dem ersten Aderlass 5 Tage vor dem Tode nur geringe Hemmung, bei dem zweiten Aderlass im Coma uraemicum kurz vor dem Exitus des Pat. starke Hemmung. Aus unseren gleich eingehender zu besprechenden Versuchen geht hervor, dass das Hemmungsphänomen sich auch bei anderen Krankheiten findet. Ein Fall von Pyämie mit grossen eitrigen Phlegmonen an Arm und Bein, ein Fall von acuter Pyelitis und von multipler Carcinomatose zeigte das gleiche Phänomen. Daraus folgt, dass die Erscheinung nichts für Urämie Specifisches ist. Diese unsere Beobachtung findet eine Bestätigung in der Arbeit von Micheli (8). Er konnte das Hemmungsphänomen in mehr oder weniger starkem Grade bei Pneumonie, Emphysem, Purpura, acuter und chronischer Nephritis und Leukämie nachweisen, andererseits sah Micheli die Hemmung ausbleiben in klassischen Fällen von Urämie. Ferner erwähnen Neisser und Friedemann (7) zwei Fälle von Pneumonie und einen mit septischem Gelenkrheumatismus, die das Phänomen schwach zeigten.

So gesichert nach diesem allen die Thatsache an sich erscheint, so strittig ist noch heute die Deutung. Während die meisten Beobachter sich gar nicht auf eine Deutung einlassen, oder ganz objectiv sich auf die Aufzählung denkbarer Möglichkeiten beschränken, erörtern andere Autoren eine Reihe von Hypothesen, die kaum etwas anderes enthalten wie eine Umschreibung der Thatsache der Hemmung. — Im Gegensatz dazu sprechen schon die Entdecker des Phänomens, Neisser und Döring, von einem Antilysin bezgl. einem Anticomplement. Neisser und Friedemann sowie Micheli sind von späteren Autoren wohl die einzigen, welche ernstlich die Möglichkeiten kritisiren und ihre Theorien zu stützen suchen.

Wir möchten uns in der Discussion der Möglichkeiten, welche dem Neisser-Doering'schen Phänomen zu Grunde liegen, den Anschauungen der Ehrlich'schen Schule folgend, im wesentlichen an diese Veröffentlichung halten. Obwohl die Arbeit den neueren Autoren, die über dieses Gebiet publicirt haben, entgangen zu sein scheint, glauben wir doch, dass gerade Neisser und Friedemann einen wesentlichen Schritt voran gethan haben in der Erklärung des Hemmungsphänomens. Diese Autoren haben nämlich in einem Falle von Urämie nachgewiesen, dass das Hemmungsphänomen nach dem Erhitzen auf 51° noch nicht auftritt, obwohl da schon das Serum inactivirt ist. Auf 56° erhitzt, zeigte das Serum erst die Hemmung. Bei ihren weiteren Untersuchungen über den Complementgehalt des Urämieserums erschien ihnen die Annahme eines Anticomplementes im frischen Serum durchaus unwahrscheinlich, sie stellten ferner fest, dass parallel mit dem Auftreten des hemmenden Körpers ein Amboceptorenverlust eintritt, und folgern aus dem Zusammenhang zwischen Amboceptorenverlust und Auftreten der Hemmung, dass die hemmende Substanz beim Erhitzen auf 56° aus den Amboceptoren entsteht. Da sich weiter die Hemmung durch zweistündige Berührung mit Kaninchenerythrocyten im Brutschranke nicht entfernen liess, so nehmen die Autoren an, es handele sich bei dem Hemmungsphänomen um Amboceptoroïdbildung, d. h. die cytophile Gruppe des Amboceptors würde durch die Inactivirung bei 56° zerstört, während die complementophile Gruppe erhalten bliebe. Da nun ein solches Amboceptoroïd wohl das Complement bindet, nicht aber sich an die Erythrocyten verankern kann, so wäre dadurch das Ausbleiben der Hämolyse, d. h. die Hemmung, erklärt. Da uns diese von Neisser und Friedemann an einem einzigen Urämiefall[1]) gewonnenen Beobachtungen von besonderem theoretischen Interesse erschienen, um in der Erklärung des Hemmungsphänomenes weiter vorzudringen, so unternahmen wir es zunächst nachzuprüfen, ob diese Hemmung regelmässig erst bei 56° auftritt. Damit kommen wir zu unseren Versuchen.

Fall I. Martha W., 25jährige Frau, erkrankte vor 2 Monaten im Anschluss an ein fieberhaftes Wochenbett mit Kopfschmerzen, Mattigkeit, Schlafsucht und Anschwellungen der Füsse. Patientin kommt am 23. December 1905 auf die Klinik, ist somnolent; starkes Oedem der Extremitäten und im ganzen Gesicht. Nach links verbreiterte Herzdämpfung, Leib aufgetrieben; Durchfälle; Urin trübe. 1 pM. Eiweiss. Im Sediment hyaline Cylinder und Leukocyten.

Am 28. December abends, wegen Zunahme der urämischen Erscheinungen, Aderlass. Nachdem das Blut defibrinirt und das Serum abcentrifugirt ist, wird das active Serum in fallenden Mengen mit je 1 ccm 5 proc. Kaninchenblutaufschwemmung versetzt. Die Kaninchenblutaufschwemmung wurde mit 0,85 pCt. isotonischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Blutkörperchen durch Centrifugiren vom Serum befreit. Mehrfach

1) Neisser und Friedemann erwähnen in ihrer Publication nur bei einem Falle von Urämie das Hemmungsphänomen. Nach einer mündlichen Mittheilung des Herrn Friedemann hat er indessen den Befund auch in zwei weiteren Fällen von Urämie später selbst bestätigen können.

mit Kochsalzlösung gewaschen. Endlich eine 5 proc. Aufschwemmung hergestellt, welche auf Eis aufbewahrt, mindestens 2 Tage haltbar war. Das active menschliche Serum wurde bei allen Versuchen, wenn angängig, sofort verwendet, andernfalls eingefroren bis zum nächsten Tage conservirt. Nachdem die complet lösende Menge activen Urämieserums zu 0,5 bestimmt war, wurde das bei 56° inactivirte Serum in der constanten Menge von 1,0 zugefügt. Es trat dabei eine starke Hemmung der Hämolyse auf (s. Tabelle I u. II). — Bezugnehmend auf das eingangs über

Tabelle I.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall I	
1 ccm	0,75	complet
1 „	0,5	do.
1 „	0,4	fast complet
1 „	0,3	stark
1 „	0,2	Spürchen
1 „	0	0

Tabelle II.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall I	Inactives Serum 56°	
1 ccm	1,0	1,0	complet
1 „	0,5	1,0	Spur.
1 „	0,35	1,0	0
1 „	0,1	1,0	0
1 „	0	1,0	0

die Erfordernisse des Hemmungsnachweises Gesagte, ist aus der Tabelle ersichtlich, dass uns diese Hemmung entgangen wäre, wenn wir anstatt 0,5 activen Serums 1,0 als lösende Dosis gewählt hätten. Auffällig ist hier die ziemlich hohe Menge activen menschlichen Serums (0,5), welche zur completen Lösung nothwendig war, meist beträgt sie nur, und zwar ziemlich constant, 0,2—0,1 für Kaninchenblut. Auch Micheli berichtet über Fälle von Nephritis mit mehr oder minder starker Urämie, wo das active menschliche Serum nur schwach (0,5, 1,0, 1,5) hämolytisch wirkte.

Fall II. Richard G., 40jähriger Kaufmann. Seit 1 Jahr klagt Patient über Athemnoth, Brustschmerzen mit Husten, zeitweise Schwindelanfälle. 3 Wochen vor seiner Aufnahme in die Charité Abnahme des Sehvermögens. Aufnahme am 30. December 1905. Oedeme beider Beine. Rechts hinten über der Lunge bis zum fünften Processus spinosus Schallverkürzung mit Bronchialathmen. Ueber beiden Lungen, namentlich rechts vorn, feines Knisterrasseln. Hämorrhagisches Sputum, Herz beiderseits, namentlich nach links, vergrössert, hebender Spitzenstoss ausserhalb der Mamillarlinie. Augenbefund: Retinitis albuminurica mit Hämorrhagien, Urin 3 pM. Albumen. Nephritisches Sediment.

Erster Aderlass bei dem Pat. am 4. Januar 1906. Die complet lösende Menge activen Serums beträgt 0,25 (s. Tabelle III). Hierzu wird wieder

Tabelle III.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall II	
1 ccm	0,8	complet
1 "	0,65	do.
1 "	0,5	do.
1 "	0,35	do.
1 "	0,25	do.
1 "	0,15	stark
1 "	0,1	Spur.
1 "	0	0

Tabelle IV.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall II	Inactives Serum 56°	
1 ccm	0,25	1,5	stark
1 "	0,25	1,2	do.
1 "	0,25	1,0	do.
1 "	0,25	0,8	do.
1 "	0,25	0,5	fast complet
1 "	0,25	0	complet

Tabelle V.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall II	Inactives Serum 51° Fall II		Inactives Serum 56° Fall II		
1 ccm	0,25	2,0	complet	2,0	Spürchen	Agglutination
1 "	0,25	1,0	do.	1,0	do.	
1 "	0,25	0,5	do.	0,5	stark	
1 "	0,25	0,25	do.	0,35	complet	
1 "	0,25	0	do.	0,25	do.	
1 "	0,25			0,2	do.	
1 "	0,25			0,15	do.	
1 "	0,25			0,1	do.	
1 "	0,25			0	do.	

bei 56° inactivirtes Serum in fallenden Mengen zugesetzt, das Weitere ist aus Tabelle IV ersichtlich. Das inactivirte Serum zeigte also am 4. Januar nur eine geringe Hemmung der Hämolyse. Bei demselben Pat. wurde am 9. Januar 1906 im Coma uraemicum kurz vor dem Exitus letalis ein zweiter Aderlass gemacht. Nachdem wieder die complet lösende Menge activen Serums zu 0,25 ccm ermittelt war, wurde diesmal sowohl bei 51 wie auch bei 56° inactivirtes Serum hinzugefügt (s. Tab. V). Es zeigte sich jetzt die stark hemmende Wirkung des bei 56° inactivirten Serums. Im Gegensatz zur Inactivirung bei 51°, wo überall complete Lyse eingetreten war.

Fall III. Chronische Nephritis und Amöbenenteritis. Ferdinand K., 37 Jahre alt, hatte in seiner Jugend viel mit Blei zu thun. War 11 Jahre als Soldat in Indien,

hat vor 7 Jahren an Malaria gelitten, bald darauf an Dysenterie. Vor 2 Jahren wegen Nephritis in Hospitalbehandlung. Am 30. Januar 1906 Aufnahme in die Charité. Geringe Oedeme der Beine und des Scrotums. Ueber der Lunge bronchitische Geräusche. Urin 1,2 pM. Albumen. Zahlreiche hyaline, granulirte, wachsartige und epitheliale Cylinder. Stuhlgang diarrhoisch, blutig mit zahlreichen Flagellaten und Amöben. Aderlass am 8. Januar 1906, da ein Verdacht auf chronische Urämie vorlag (Kopfschmerzen).

Es wurde wieder zur complet lösenden Dosis activen Serums (0,25) bei 56° inactivirtes Serum zugesetzt. Keine Hemmung der Hämolyse (s. Tab. VI). Die Obduction 14 Tage darauf liess vorhandene Darmgeschwüre mit Wahrscheinlichkeit als dysenterische erscheinen. Es bleibt also kaum zweifelhaft, dass auch chronische Urämie vorgelegen hat.

Tabelle VI.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall III	Inactives Serum 56° Fall III	
1 ccm	0,25	2,0	Ueberall complete Hämolyse
1 „	0,25	1,0	
1 „	0,25	0,5	
1 „	0,25	0,35	
1 „	0,25	0,25	
1 „	0,25	0,2	
1 „	0,25	0,1	
1 „	0,25	0	

Fall IV. Frau D., 28 Jahre alt, wird am 1. Februar 1906 in benommenem Zustande in die Charité eingeliefert. Temperatur 39,5°. Seit 1 Woche „in Folge Ueberanstrengung" Blutungen aus den Genitalien. Am 28. Januar 1906 will Patientin zuerst eine Schwellung am rechten Arm, an der linken Schulter und dem linken Bein bemerkt haben. An der Ulnarseite des rechten Unterarmes eine mächtige tiefe Phlegmone, ferner über dem linken Schultergelenk eine handtellergrosse, lebhaft geröthete Stelle, desgleich am linken Bein. Bewegungen sind activ und passiv äusserst schmerzhaft, Temperaturen mit geringen Remissionen bis 40°. Gynäkologisch kein sicher pathologischer Befund.

Am 5. Januar 1906 Aderlass. Die deutliche Hemmung ist aus Tab. VII ersichtlich. Ein weiterer septischer Fall gelangte fast gleichzeitig zur Beobachtung.

Tabelle VII.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall IV	Inactives Serum 56° Fall IV	
1 ccm	0,5	1,0	stark
1 „	0,5	0,5	do.
1 „	0,5	0,25	fast complet
1 „	0,5	0,1	do.
1 „	0,5	0,05	do.
1 „	0,5	0	complet

Fall V. Auguste P. Aufgenommen am 8. Februar 1906. Im September 1905 Abort; am 1. Februar 1906 plötzlich starke Genitalblutung, vom Arzte mit Curettement behandelt. Status: Kräftig gebaute Frau, Temperatur 40,4°. Abdomen aufgetrieben, nicht druckempfindlich. Aus der Vagina reichlich bräunlich eiteriger Ausfluss. Uterus vergrössert und retroflectirt. Klinische Diagnose: Endometritis, allgemeine Sepsis.

Am 9. Februar 1906 Aderlass. Das active Serum löst zu 0,1 complet. Eine Hemmung durch das inactivirte Serum findet nicht statt (s. Tab. VIII). Am 15. Februar 1906 Exitus. Die Section ergiebt eitrige Endometritis, Endophlebitis der Venen des breiten Mutterbandes, sowie der Vena spermatica. Ferner Abscess im rechten Ovarium und septische Lungeninfarcte.

Tabelle VIII.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall V	Inactives Serum 56° Fall V	
1 ccm	0,1	2,0	Ueberall complete Hämolyse
1 „	0,1	1,0	
1 „	0,1	0,5	
1 „	0,1	0,25	
1 „	0,1	0,1	
1 „	0,1	0,05	
1 „	0,1	0,025	
1 „	0,1	0	

Fall VI. Pauline E., 42 Jahre. Am 31. März 1906 aufgenommen. Angeblich seit Herbst 1905 nierenleidend, Kreuzschmerzen, Mattigkeit, Anschwellung der Beine. Trotz Milchdiät, Bettruhe und Cur in Wildungen keine Besserung. In letzter Zeit häufig Benommenheit des Kopfes. Patientin wird in schwer benommenem Zustande eingeliefert. Cyanotisch, mässige Oedeme an den Füssen und Unterschenkeln, Herz nach links vergrössert, Spitzenstoss 2 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie. Athmung beschleunigt, urinöser Fötor. Reichlich Eiweiss im Urin.

Aderlass am 1. April 1906. In der folgenden Nacht Exitus letalis im Coma. Das active Serum löste zu 0,2 complet. Das bei 56° inactivirte Serum zeigt deutliche Hemmung (s. Tab. IX).

Tabelle IX.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Serum Fall VI	Inactives Serum 56° Fall VI	
1 ccm	0,2	0	complet
1 „	0,2	2,0	wenig
1 „	0,2	1,0	do.
1 „	0	1,0	0

Fall VII. Frau A. Beginn der Erkrankung mit anfallsweise auftretenden Schmerzen in der linken Nierengegend. Starkes Hitzegefühl, Schüttelfrost, Temperatur bei der Aufnahme 40,4. Der gynäkologische Befund negativ, Schmerzhaftigkeit der linken Nierengegend. Albumen gering, im Sediment sehr reichlich Leukocyten

und Epithelien der Harn abführenden Wege. Im Blut geringe Leukocytose. Unregelmässiger Fieberverlauf. Diagnose: Acute Pyelitis.

Aderlass am 22. März 1906. Das bei 56° inactivirte Serum zeigte Hemmung (s. Tab. X).

Tabelle X.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Urämie-Serum Fall VI	Inactivirtes Serum 56° Fall VII	
1 ccm	0,2	0	complet
1 „	0,2	2,0	mässig
1 „	0,2	1,0	do.
1 „	0	1,0	0

Fall VIII. Krau K., 21 Jahre. Aufgenommen am 17. April 1906. Angeblich seit 2 Jahren nierenkrank. Der behandelnde Arzt berichtet von urämischen Anfällen seit einigen Monaten und von Alkoholismus. Seit längerer Zeit Albuminurie. Patientin ist benommen, rechts hinten über der Lunge handbreite Dämpfung, darüber Compressionsathmen, über der Herzspitze systolisches Geräusch. Blutdruck 140, harter kleiner Puls.

Am 18. April Aderlass. Das Serum zeigt das Hemmungsphänomen nicht. Die Benommenheit geht über in einen Zustand manischer Erregtheit, Pat. wird auf die psychiatrische Klinik verlegt. Dort wird der Zustand als Alkoholpsychose aufgefasst. Ob daneben urämische Symptome bei der angenommenen Schrumpfniere mitgespielt haben, bleibt zweifelhaft.

Da sich uns weiterhin die Gelegenheit bot, das Blut in einem Falle von schwerer Eclampsia puerperalis zu untersuchen, so erwähnen wir kurz den Befund, zumal die Eklampsie wiederholt in Parallele mit der Urämie gesetzt worden ist.

Fall IX. Frau B., 23 Jahre alt. Aufgenommen am 5. Mai 1906. Patientin wird bewusstlos eingeliefert. Nach Angaben des Mannes traten noch während der in der vergangenen Nacht erfolgten Geburt mehrfach Krampfanfälle mit Bewusstlosigkeit ein. Während der Gravidität keinerlei Nierenleiden oder Anschwellungen der Extremitäten beobachtet. Status praesens: Kräftig gebaute Frau. Gleich nach der Aufnahme treten bei Patientin tonisch-klonische Zuckungen des ganzen Körpers mit livider Verfärbung des Gesichtes auf. Dauer des Anfalles, der sich am Tage der Aufnahme noch 5mal wiederholt, 1—2 Minuten. Diagnose: Eklampsie.

In der anfallsfreien Zeit Aderlass mit nachfolgender Kochsalzinfusion. Im Urin 1 pM. Eiweiss. Das Serum der Patientin bot in hämolytischer Hinsicht nichts Bemerkenswerthes; 0,2 ccm lösten noch complet. Eine Hemmung der Hämolyse durch das bei 56° inactivirte Eklampsie-Serum war auch bei Zufügen grösserer Mengen Inactiv-Serum (1,0 und 2,0) nicht zu beobachten.

Bei den bisherigen Versuchen hatten wir ausschliesslich die Prüfung auf das Hemmungsphänomen an den complexen Hämolysinen des menschlichen Serums geprüft, in der Regel auf das active Serum desselben Kranken. So oft wir auch auf anderes menschliches Serum untersucht haben, war indessen die Hemmung ebenfalls nachzuweisen, wie z. B. aus Tabelle X, XIII u. XVIII hervorgeht.

Es erschien uns weiter nicht unwichtig, die Hemmung auch auf andere hämolytische Combinationen zu prüfen, zumal da wir hierüber in der Literatur keine Angaben fanden. Es standen uns zwei wirksame Immunsera zur Verfügung, das eine gegen Ochsenblut („Ochsenkaninchenserum“), das andere gegen Hammelblut („Hammelziegenserum“)[1]; es war uns interessant, zu constatiren, dass das bei 56° inactivirte Serum sich auch gegen Meerschweinchencomplement hemmend erwies (siehe Tab. XI und XII). Da ferner einzelne Autoren [Hedinger, Rossi (9), Micheli] bei den verschiedenen Erklärungsmöglichkeiten des Hemmungsphänomenes auch auf die Bedeutung der Salzconcentration im Blutserum für die Hämolyse hingewiesen haben, so versuchten wir in einem weiteren Experimente, durch Dialyse ein actives Urämieserum salzärmer zu machen und es dann inactivirt auf sein Hemmungsvermögen zu prüfen. Zu diesem Zwecke wurden 3 ccm Serum von Fall IV mittelst Fischblase 60 Stunden lang gegen wiederholt gewechselte isotonische Kochsalzlösung dialysirt. Es fanden sich nachher 6 ccm eines verdünnten Serums im Dialysirschlauch. Diese wurde nun wieder bei 56° inactivirt. 2 ccm dieses dialysirten Serums hemmten die Hämolyse complet (siehe Tab. XIII).

Tabelle XI.

Ochsenblut 2 pCt.	Meerschweinchen-Complement	Ochsen-Kaninchen-Amboceptor	Fall IV Serum bei 56° inactivirt	
1 ccm	0,01	0,05	—	complet
1 „	0,01	0,05	1,0	0
1 „	—	0,05	1,0	0

Tabelle XII.

Hammelblut 5 pCt.	Meerschweinchen-Complement	Hammel-Ziege-Amboceptor	Fall IV Serum bei 56° inactivirt	
1 ccm	0,05	0,075	—	complet
1 „	0,05	0,075	1,0	0
1 „	—	0,075	1,0	0

Tabelle XIII.

Kaninchenblut 5 pCt.	Normales actives Menschen-Serum	Fall IV Serum dialysirt und bei 56° inactivirt	Fall IV Serum nicht dialysirt und bei 56° inactivirt	
1 ccm	0,2	—	—	complet
1 „	0,2	2,0	—	0
1 „	0,2	—	1,0	0
1 „	—	2,0	—	0
1 „	—	—	1,0	0

1) Wir verdanken die Sera dem liebenswürdigen Entgegenkommen des Frankfurter Instituts für experiment. Therapie.

Es war somit ersichtlich, dass das Hemmungsphänomen mit den Colloiden des Serums zusammenhängt und unabhängig von der Salzconcentration besteht.

Aus unseren bisher besprochenen Versuchen geht hervor, dass wir in drei Fällen von Urämie, Fall I, II und VI, und in zwei Fällen anderer Erkrankungen Fall IV u. VII das Neisser-Doering'sche Phänomen constatiren konnten. Dagegen fielen unsere Versuche in zwei Fällen, bei denen allerdings die urämischen Symptome zweifelhaft oder die Bedingungen complicirte waren, negativ aus. Den Befund von Neisser und Friedemann, dass der hemmende Körper im Serum erst durch Erhitzen auf 56° und nicht schon bei 51° auftritt, konnten wir bestätigen. Wie erwähnt, stimmen unsere Resultate mit den bisher vorliegenden überein. Das Hemmungsphänomen scheint bei der Urämie häufig. Eine gewisse Abhängigkeit des Grades der Hemmung von der Schwere des Vergiftungsbildes scheint vorhanden, die Hemmung kommt aber auch bei anderen Krankheiten vor.

Um nun der Ursache der Hemmung näher zu kommen, folgten wir einer Anregung, die Neisser und Friedemann in ihrer Mittheilung wie folgt formuliren: „Offenbar wird die Hemmung nach dem Erwärmen auf 56° nicht auftreten können, wenn wir den Amboceptor vorher entfernt haben." Neisser und Friedemann dachten sich nämlich als hemmenden Körper, wie schon erwähnt, ein Amboceptoroïd, das beim Erhitzen auf 56° aus dem Amboceptor entsteht. Es leuchtet ohne Weiteres ein, dass die Hemmung dann nicht zu Stande kommen darf, wenn man die Amboceptoren durch Verankerung an Erythrocyten vor dem Inactiviren entfernt hat. Um das vollkommen ausführen zu können, bedarf es beim menschlichen Blut erst der Entfernung der Complemente, was durch Absorption an Hefe zu bewerkstelligen ist. Wir gingen also folgendermaassen vor:

5 ccm activen Serums von Fall IV wurden mit 0,2 g Presshefe, die mit Alkohol gewaschen und dann mit Aether getrocknet war, versetzt und unter mehrmaligem Umschütteln zwei Stunden im Brutschrank gelassen. Das von der Hefe abcentrifugirte Serum war hämolytisch unwirksam. Um noch die Amboceptoren aus diesem Serum zu entfernen, wurde es mit 0,5 Kaninchenblutkörperchen, welche vom Serum befreit waren, versetzt und 1 Stunde damit bei 37° stehen gelassen. Das Serum wurde alsdann von den Blutkörperchen abcentrifugirt und die eben erwähnte Procedur noch 3 Mal wiederholt. Nachdem Prüfung dieses Serums auf Amboceptor und Complementgehalt negativ ausgefallen war (siehe Tab. XIV), wurde nunmehr in der üblichen Weise auf Hemmung untersucht. Dabei geht aus Tabelle XV hervor, dass der hemmende Körper bei der Erhitzung auf 51° noch nicht nachweisbar war, aber beim Erhitzen auf 56° auftritt, obwohl ein Amboceptor im Serum von vornherein nicht vorhanden war. Dieses Resultat beweist also, dass es sich um ein Amboceptoroïd nicht handeln kann.

Eine Annahme wäre dennoch denkbar, nämlich, dass aus den Amboceptoren, welche im Serum verblieben sind, da sie keine cytophile Gruppe für Kaninchenerythrocyten haben, das hypothetische Amboceptoroid

hervorgeht. Die Vermuthung, dass es sich um ein Amboceptoroid handelt, nahm aber gerade ihren Ausgangspunkt von dem beobachteten Amboceptorenverlust beim Erhitzen auf 56°. Nun, der Verlust dieser auf Kaninchenblut wirkenden Amboceptoren kann, das zeigen unsere Versuche, mit dem Auftreten der Hemmung nicht in Zusammenhang gebracht werden, und damit dürfte die Hypothese, dass ein Amboceptoroïd der Hemmung zu Grunde liegt, keine Stütze mehr haben.

Tabelle XIV.

I. Prüfung d. vorbehandelten Serum auf Complement	II. Prüfung auf Amboceptor	III. Controlle
0,3 Serum + 1 ccm 5 pCt. Kaninchenblut n. 2 Std. bei 37° 0 Hämolyse.	0,5 Serum + 1,0 activ. Kaninchen-Serum + 1 ccm 5 pCt. Kaninchenblut n. 2 Std. bei 37° 0 Hämolyse.	0,5 inactiv. Serum von einer Pneumonie + 1,0 activ. Kaninchen-Serum + 1 ccm 5 pCt. Kaninchenblut n. 2 Std. bei 37° Complete Hämolyse.

Tabelle XV.

Kaninchenblut 5 pCt.	Activ. Sepsis-Serum von Fall V gerade complet lösend	Bei 56° inactiv. Serum ohne Compl. und Amboceptor	
1 ccm	0,1	1,0	0
1 „	0,1	0,5	0
1 „	0,1	0,25	0
1 „	0,1	0,1	complet
1 „	0,1	—	complet
	Activ. normal. Menschen-Serum	Bei 51° inactiv. Serum ohne Compl. und Amboceptor	
1 ccm	0,15	0,5	complet

Tabelle XVI.

Ochsenblut 5 pCt.	Meerschweinchen-Serum	Amboceptor Ochsen-Kaninchen-Serum	Bei 56° inactivirtes Sepsis-Serum	Die Combination Complement-Amboceptor war die austitrirt eben lösende Dosis
1 ccm	0,015	0,05	—	Bleibt $1/2$ Std. bei Zimmertemp. (im Dunkeln) kommt i. d. Eistopf. Alsdann Zusetzen von 1 ccm Ochsenblut u. Abcentrifugiren. I. Abguss + 1 ccm Ochsenblut, 0 Hämolyse. II. Sediment + 0,015 Meerschweinchen - Complement complete Hämolyse.
—	0,015	0,05	1,0	
—	0,015	0,05	0,5	
—	0,015	0,05	0,25	
—	0,015	0,05	0,1	
—	0,015	0,05	0,05	
—	0,015	0,05	0,025	
—	0,015	0,05	0	

Welche Möglichkeiten bleiben nun noch übrig? Es ist bereits von anderen Autoren gezeigt, dass die hemmende Wirkung sich jedenfalls gegen das Complement richtet. Auch wir haben in diesem Sinne den folgenden Versuch angestellt. Wir wählten die hämolytische Combination Meerschweinchenserum als Complement, Ochsenkaninchen als Amboceptor und Ochsenblut. Das Nähere ergiebt sich aus der Tabelle XVI.

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die hemmende Wirkung des Serums anticomplementär ist. Zu disuctiren ist noch die Frage: Warum tritt diese erst nach dem Erhitzen auf 56° in die Erscheinung? Man muss a priori die Möglichkeit zugeben, dass Gruppen irgend welcher Art sich in der Circulation befinden können, die durch Erhitzung eine anticomplementäre Kraft entfalten oder in dieser Fähigkeit gesteigert werden. Das liegt jedoch auf dem Gebiete reiner Hypothese, bezw. es bleibt eine Klärung zukünftiger Forschung vorbehalten.

Eine andere Möglichkeit ist verschiedentlich schon in Betracht gezogen worden. Neisser und Friedemann discutiren sie wohl am klarsten. Es handelt sich um die Auffassung, dass ein Anticomplement im activen Serum bereits vorhanden ist, aber durch das Complement gewissermaassen neutralisirt ist. Man könnte sich dann vorstellen, dass bei 51° nur das nicht gebundene Complement unwirksam wird, während es der Erhöhung auf 56° bedarf, um auch das gebundene Complement zu inactiviren. Erst bei 56° würde die complementophile Gruppe des Anticomplementes frei, d. h. erst dann könnte die hemmende Eigenschaft des Serums manifest werden. Neisser und Friedemann lehnen allerdings diese Auffassung ab und entscheiden sich für die Annahme des Amboceptoroïds. Im Vorstehenden ist jedoch bereits ausgeführt worden, dass gerade die letztere Annahme zum mindestens unwahrscheinlich ist. Welche Schwierigkeiten stehen nun der ersten Annahme entgegen? Neisser und Friedemann meinen, ein solches Serum, das Complement zur Bindung des Anticomplementes gebraucht hat, müsse complementärmer sein als ein anderes Serum; sie zeigen, dass eher das Gegentheil der Fall ist. Wir möchten dagegen betonen: Die Absättigung Anticomplement-Complement geschieht im lebenden Organismus, die Frage nach den Stätten der Complementbildung ist noch ganz im Flusse. Wenig wissen wir über Entstehen und Verbrauchtwerden der Complemente. Dass aber die Bindung von Complementen im Organismus ein Nachrücken neuer Complemente in der Circulation zur Folge haben könnte, das ist nicht gar so unwahrscheinlich; wir wollen damit nur sagen: Ein normaler, ja reichlicher Gehalt an freiem Complement im Serum spricht in keiner Weise dagegen, dass im Serum eine neutralisirte Verbindung Complement-Anticomplement bestehen kann. Auf der anderen Seite sind allerdings theoretisch Fälle denkbar, wo Anticomplement in solchen Mengen vorhanden ist, dass eine Verarmung an freiem Complement eintritt, namentlich dann, wenn ein Organismus in der complementbildenden Function irgendwie geschwächt wäre. Es würde uns selbstverständlich fern liegen, solche Speculationen ohne jeden thatsächlichen Anhaltspunkt auszusprechen.

Ein in jüngster Zeit von uns untersuchter Fall von disseminirter Carcinomatose hat diesen unseren Erwägungen eine gewisse Grundlage geboten.

Wir beginnen mit der Schilderung dieses Falles.

Fall 10. Frau S., 31 Jahre. Aufgenommen am 28. April 1906. War bis December 1904 immer gesund. Damals wurde sie auf ein kleines hartes Knötchen an der rechten Brustwarze aufmerksam. Allmähliches Anschwellen der rechten Brust sowie der Drüsen auf der rechten Halsseite und in der Achselhöhle. Pfingsten 1905 Amputation der rechten Mamma. Exstirpation der erkrankten Cervical- und Axillar-Drüsen. Januar 1905 neue Verschlechterung, erhebliche Abmagerung, starke Anschwellung des rechten Armes. Status praesens: Mittelgrosse, hochgradig kachektisch aussehende Frau. Die ganze Haut des Rumpfes ist vorn und hinten mit zahlreichen Hautmetastasen von Linsen- bis Bohnengrösse besetzt, auch auf dem Kopfe zahlreiche kleine Metastasen der Schädeldecke. Die linke Mamma ist in einen derben Tumor verwandelt. Am Rande der Operationsfläche, die durch eine Transplantation gut vernarbt ist, finden sich reichliche carcinomatöse Infiltrate mit geringen Ulcerationen. Beiderseits sind die Cervical- und Axillardrüsen stark geschwollen, ein grosses Tumorpacket drückt in der rechten Axilla die Venen des Armes, so dass dieser hochgradig hydropisch ist. Leber vergrössert, Tumoren nicht deutlich zu tasten. In der rechten Pleurahöhle ein Exsudat. Es handelt sich also um eine disseminirte Carcinomatose, die ihren Ausgang genommen hat von einem primären Mammatumor. Die metastatischen Tumoren in der Haut sind so ungemein zahlreich, wie es nur relativ selten zu beobachten ist. Wir bemerken ausdrücklich, dass jede entzündliche Reizung, auch in der Umgebung der 3 kleinen ulcerösen Hautstellen, fehlte und dass der Verlauf vollkommen afebril war.

Die hämolytischen Untersuchungen des Serums ergaben hier nun von vornherein abweichende Verhältnisse. Zunächst fiel der hämolytische Titer auf, der in diesem Falle besonders hoch war. Ein Aderlass am 3. Mai 1906 ergab ein Serum, das erst in der Menge von 1,1 complet, von 0,75 nur noch „stark“ löste. Neben der Hämolyse mässige Agglutination. Bei einem zweiten Aderlass am 16. Mai 1906 war die hämolytische Kraft allerdings wesentlich gewachsen, die complet lösende Dose betrug 0,35, um trotz guter Conservirung des Serums (Einfrieren im Dunkeln) schon am Tage darauf auf 0,75 zurückzugehen. Wichtiger war der Befund, den wir erhoben, als wir auf das Hemmungsphänomen prüften. Die Hemmung bei 56° war schon auf das eigene Serum sehr manifest, schon weniger als die dreifache Menge Inactiv-Serum genügte zur completen Hemmung des activen Serums, d. h. 3,0 ccm bei 1,1 hämolytischem Titer (Tab. XVII). Viel deutlicher liess sich das Phänomen indessen an einem anderen Serum demonstriren. Wir benutzten dazu ein nicht hemmendes Typhusserum, welches activ bei 0,1 löste. Hierbei konnten wir eine complete Hemmung mit viel geringeren Mengen Inactivserum erzielen; während 0,25 Carcinomserum complet hemmten, liessen noch Mengen von 0,01 eine geringe Hemmung deutlich erkennen (siehe Tab. XVIII). Auch das Serum des zweiten Aderlasses, bei dem das active Lösungsvermögen schon bei 0,35 complet war, zeigte starke Hemmung (Tab. XIX).

Das Neue an diesem Fall ist aber nicht allein die hemmende Kraft, die stärker erscheint als die bisher beobachteten, sondern dass auch

Tabelle XVII.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Carcinom-Serum	Fall X. Carcinom-Serum vom 3. 5. 06			
		Inactiv. Serum 51°		Inactiv. Serum 56°	
1 ccm	1,0	0,5	complet	0,5	complet, geringe Agglutination
1 „	1,0	1,0	complet	1,0	fast complet, starke Agglutination
1 „	1,0	2,0	fast complet, geringe Agglutination	2,0	mässig, starke Agglutination
1 „	1,0	3,0	Spur., starke Agglutination	3,0	0 starke Agglutination
1 „	1,0	0		0	complet

Tabelle XVIII.

Kaninchenblut 5 pCt.	Typhus-Serum activ.	Carcinom-Serum inactivirt			
		bei 51°		bei 56°	
1 ccm	0,1	1,5	Spur.	1,5	0
1 „	0,1	1,0	do.	1,0	0
1 „	0,1	0,75	do.	0,75	0
1 „	0,1	0,25	do.	0,25	0
1 „	0,1	0,15	stark	0,15	mässig
1 „	0,1	0,08	do.	0,08	do.
1 „	0,1	0,05	do.	0,05	do.
1 „	0,1	0,01	do.	0,01	do.
1 „	0,1	0	complet	0	complet

Tabelle XIX.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Carcinom-Serum vom 16. 5. 06	Inactiv. Serum 56°	
1 ccm	0,35	1,0	Spur. (Agglutination)
1 „	0,35	0,5	Spur. „
1 „	0,35	0,25	stark „
1 „	0,35	0,1	complet
1 „	—	0,5	0

schon bei 51° die Hemmung fast genau ebenso vollkommen war wie bei 56°. Wir verweisen auf die eben gebrachten Tabellen XVII und XVIII und auf die folgende Tabelle XXI.

Nur nebenbei wollen wir noch bemerken, dass das Transsudat aus dem gestauten Arme, das gelegentlich einer Punctionsdrainage gewonnen wurde, weder überhaupt hämolytisches Vermögen (auch nicht bei 5 ccm), noch das Hemmungsphänomen aufwies.

Uns interessirte des Weiteren die Frage: Wann tritt hier die Hemmung in die Erscheinung? Man sollte a priori erwarten, dass die Hemmung erst dann zu constatiren ist, wenn alles Complement durch Erwärmen unwirksam gemacht ist; die Tabelle XX zeigt indessen, wie ganz allmählich die Hemmung um so stärker wird, je höher die Temperatur gewählt wurde. Wir haben die Untersuchung vorgenommen sowohl mit dem nativen Serum, als mit dem gleichen Serum, nachdem freies Complement und Amboceptor entfernt waren; auf letztere Versuchsart kommen wir gleich zurück. Aus dem ausgeführten Versuch geht jedenfalls hervor: schon ehe alles Complement vernichtet sein kann (bei 40° wird das Complement nicht vollkommen unwirksam), tritt die Hemmung mehr und mehr in die Erscheinung. Wir entscheiden nicht, ob man hierfür Gesetze der Massenwirkung oder andere Deutungen heranziehen will, und legen auf andere subtilere Differenzen, die in Tabelle XX enthalten sind, kein Gewicht, so lange die Beobachtung vereinzelt bleibt.

Tabelle XX.

Kaninchenblut 5 pCt.	Normales Serum activ.	Carcinom-Serum			Carcinom-Serum ohne Amboceptor und Complement		
1 ccm	0,4	0,5 fast complet			0,5 stark		
		Carcinom-Serum inactivirt			Carcinom-Serum ohne Amboceptor und Complement inactivirt		
			bei:			bei:	
1 „	0,4	0,5	40°	stark	0,5	40°	mässig
1 „	0,4	0,5	45°	mässig	0,5	45°	wenig
1 „	0,4	0,5	48°	wenig	0,5	48°	wenig
1 „	0,4	0,5	51°	Spur	0,5	51°	0

Als das Wesentliche dieses Carcinomfalles ist zunächst hervorzuheben, dass die Hemmung schon bei 51° etwa ihre höchste Stufe erreicht hat, dass also die von Friedemann und Neisser gefundene Differenz zwischen 51° und 56° nichts völlig Constantes ist. Oder liegt bei diesem abweichenden Verhalten Grund vor, ein principiell anderes Phänomen anzunehmen? Wir haben uns bemüht, die Analogie mit der Hemmung in den anderen Fällen noch durch eine eben berührte Versuchsanordnung nachzuweisen. Es gelang uns, auch für die Hemmung des Carcinomserums zu demonstriren, dass ein Amboceptoroïd nicht die Ursache sein kann: Ganz ebenso, wie es Seite 264 beschrieben, entfernten wir im activen Serum durch Hefe das freie Complement, durch Erythrocyten den Amboceptor. Die Hemmung blieb ganz unverändert und war bei 51° schon fast ebenso stark wie bei 56° (Tabelle XXI).

Tabelle XXI.

Kaninchenblut 5 pCt.	Normales Menschen-Serum	Inactivirtes Carcinom-Serum	
1 ccm	0,15	0	complet (Controlle).
1 „	0,15	inactiv. Serum bei 56° 0,5	Spürchen.
1 „	0,15	inactiv. Serum bei 51° 0,5	Spur.
		Inactiv. Serum ohne Amboceptor und Complement	
1 „	0,15	bei 56° 0,5	Spur.
1 „	0,15	bei 51° 0,5	Spur.

Die Frage, ob im activen Serum eine Hemmung nicht doch nachweisbar sei, ist ja eigentlich schon durch den Versuch der Tabelle XX im negativen Sinne entschieden. Zum Ueberfluss haben wir noch auf andere Weise daraufhin geprüft, indem wir das active Carcinomserum erst eine Stunde lang bei Zimmertemperatur mit anderem Complement (Kaninchenserum) behandelten und die nachher noch vorhandene Menge freien Complementes mit einer vorher gewissermaassen austitrirten Amboceptormenge versetzten (Tabelle XXII).

Tabelle XXII.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Carcinom-Serum	Actives Kaninchen-Serum	Normal. inactiv. Serum 51° (Amboceptor)	
1 ccm	0,75	1,0	0,35	complet
1 „	0,5	1,0	0,35	complet
1 „	0,25	1,0	0,35	complet
1 „	0,1	1,0	0,35	complet
1 „	0	1,0	0,35	

Anmerkung: 1,0 Kaninchen-Serum ergab mit 0,35 Amboceptor die eben complet lösende Menge. Es wurde das Complement mit dem activen Carcinom-Serum 1 Std. bei Zimmertemperatur im Dunkeln gehalten, dann erst das inactive Amboceptor-Serum und Kaninchenblut zugesetzt.

In den anderen Fällen mit geringer Erhöhung des hämolytischen Titers sind wir zuerst mit voller Absichtlichkeit den Gründen für den höheren Titer nicht nachgegangen. Denn soviel leuchtete von vornherein ein, dass eine constante Beziehung zwischen activ hämolytischem Titer und dem Grade der Hemmung des inactiven Serums nicht besteht; die complet lösende Dosis activen Serums kann hoch sein, und es tritt doch keine Hemmung ein, und umgekehrt, bei stark hämolytischem Serum kann trotzdem ausgeprägte Hemmung vorhanden sein. Uns interessirte lediglich die Hemmung im Inactivserum als solche, und wir haben nicht darnach gefragt, warum bisweilen geringes hämolytisches Vermögen des activen Serums und starke Hemmung des inactiven sich vereinen. Hier aber, beim letzten Fall, den wir untersuchten, waren beide Eigenthümlichkeiten so stark ausgeprägt, dass man wie von selbst auf-

gefordert wurde, nach einer gemeinsamen Ursache für beide Phänomene zu suchen. Wir haben oben die Auffassung vertreten, dass ein ausreichender, ja reichlicher Gehalt an freiem Complement nicht dagegen spricht, dass eine Verbindung Anticomplement-Complement im Serum existirt. Wir haben andererseits ganz theoretisch den Fall postulirt, in welchem beim Vorhandensein grosser Mengen Anticomplement, vielleicht verknüpft mit geringer Complementproduction des Organismus, die Möglichkeit eintreten könnte, dass eine Complementarmut im Serum manifest wird. Deshalb war das Wichtigste die Entscheidung der Frage: sollte in diesem Serum nicht in der That ein Complementmangel wahrscheinlich zu machen sein? Wir versetzten deshalb eine bestimmte Menge activen Carcinomserums (0,15), die an sich viel zu klein war, um zu lösen, (die complet lösende Dosis war an diesem Tage 0,75), mit activem Kaninchenserum, und nun wurden in der That die Kaninchenerythrocyten glatt gelöst (Tab. XXIII). Da Kaninchenserum keine wirksamen Amboceptoren für Kaninchenblut enthält, folgt aus unserem Versuch doch wohl eine gewisse Complementarmut, zumal, da die gewählte Dose activen Serums so weit unter der lösenden Dosis lag.

Tabelle XXXIII.

Kaninchenblut 5 pCt.	Actives Carcinom-Serum	Kaninchen-Serum	
1 ccm	0,15	1,0	complet
1 „	0,15	0,8	do.
1 „	0,15	0,5	fast complet
1 „	0,15	0,25	stark
1 „	0,15	0,1	mässig
1 „	0,15	0	0

Wir glauben wenigstens so eclatante Unterschiede nicht anders deuten zu können, obgleich wir wohl wissen, dass Complementüberschuss das Amboceptorbedürfniss verringern kann. Der umgekehrte Weg kann kaum zum Ziele führen. Er bestände darin, zu zeigen, dass durch Amboceptorüberschuss das lytische Vermögen nicht gebessert wird. Aber hier ist ein Resultat nicht eindeutig, zeigten doch Morgenroth und Sachs (10), dass ein Amboceptorüberschuss in verschiedenster Weise das lytische Vermögen beeinflussen kann, so dass eine Verbesserung der Lyse durch Amboceptorzusatz nichts für Complementmangel oder -Reichthum beweisen könnte.

Wir können aus den nach dieser Richtung angestellten Versuchen nur das eine schliessen: dass im activen Carcinomserum ein sehr erheblicher Ueberschuss an Amboceptor nicht besteht. Wenn wir in der Deutung dieser etwas complicirten Frage uns auch noch so vorsichtig äussern wollen, so glauben wir uns doch berechtigt, folgendes zu schliessen: es besteht eine gewisse Complementarmut in dem untersuchten Carcinomserum, und diese erklärt dann ohne weiteres den hohen hämolytischen Titer. Damit gewinnt aber die

von uns discutirte Theorie eine Stütze. Wir würden die Phänomene vielleicht wie folgt aufzufassen haben: in diesem uns besonders interessirenden Fall ist soviel Anticomplement vorhanden, dass zur Neutralisation im Organismus viel Complement gebunden wurde und hierdurch nur wenig freies Complement im Serum verblieb. Der hohe hämolytische Titer und die starke Hemmung wären durch eine solche Auffassung auf ein Gemeinsames zurückgeführt. Auf der anderen Seite wäre es dann nur ein gradueller Unterschied, dass in den weiteren von uns untersuchten Fällen noch genug Complement vom Organismus beschafft wurde, um den hämolytischen Titer normal zu erhalten, obwohl im inactivirten Serum die Anticomplementwirkung deutlich hervortritt. Ob es die grosse Anticomplementmenge an sich, ob es die mangelhafte Fähigkeit, Complement neu zu bilden, bezüglich nachrücken zu lassen ist, dass entzieht sich unserer Einsicht. Wir wollen nur durch diese Versuche das Verständniss der bei allen möglichen pathologischen Processen im menschlichen Blute vorkommenden Anticomplemente bis zu diesem Punkte geführt haben.

Das Interesse der neuesten Forschung hat sich gerade dem Wesen der Anticomplemente zugewandt. Ehrlich hat stets die Anticomplemente als abgestossene Receptoren aufgefasst, ja er hat die Vorstellung gehegt, dass es eine Art Amboceptoren sei. Bordet (11) wiederum vertritt den Standpunkt, dass ausser echten artspecifischen Anticomplementen auch sensibilisirtes Eiweiss die complementabsorbirende Wirkung entfalte, d. h. mit Ehrlich's Diction eben Amboceptoren, deren cytophile Gruppe an Eiweiss gebunden ist; Moreschi's (12) Arbeit, die die complexe Natur des Anticomplementes nachwies, lässt sich mit dieser Auffassung vereinen. Es ist durch Moreschi zur Gewissheit geworden, dass die eine Componente des Anticomplementes ein durch Immunisirung entstandener Antikörper ist. Der andere nothwendige Bestandtheil ist das Antigen selbst, welches den Antikörper erzeugte, etwa ein artspecifisches Eiweiss. Fraglich erscheint dagegen Moreschi's Vermuthung, das Anticomplement sei nichts anderes, als die Verbindung präcipitin-präcipitable Substanz, die etwa mechanisch das Complement niederreisst, eine Auffassung, wie sie schon Gengou (13), jüngst Wassermann mit Bruck (14) zu Gunsten der Auffassung echter Amboceptoren bestritten haben. So wissen wir heute eines: Viele Anticomplemente (ob das auf alle zutrifft, kann nur die Zeit entscheiden) sind complexer Natur. Es bedarf der Verbindung Antigen-Antikörper, und so liegt es denn nahe zu fragen, ob auch für die uns interessirende Anticomplementwirkung ein Antigen angenommen werden kann. In Fällen, wo z. B. Bacterienreceptoren im Blute kreisen, liegt diese Annahme nahe genug. Wir erinnern an unseren Fall von Pyämie (Fall IV), wo grosse Eiterherde in Arm und Bein in der Entwicklung begriffen waren. Vielleicht besteht hier eine Beziehung zum Complementmangel, der bei Eiterungen und anderen Vorgängen eine bekannte Erscheinung ist. Eine Beziehung, die aufzudecken wir in einer speciellen Versuchsreihe soeben bemüht sind. Wir verwahren uns aber ausdrücklich dagegen, etwa jeden Complementmangel auf das Vorhandensein von Anticomplement zurückführen zu wollen.

In Fällen bacterieller Sepsis, bei denen gewiss ständig Bakterieneiweisstoffe im Blute kreisen, wäre nach dem Angeführten das Vorhandensein des Complexes Antigen-Antikörper, d. h. speciell für uns eines Anticomplementes recht verständlich. Wir haben uns in der vorstehenden Arbeit ganz bewusst mit dieser modernen Auffassung des Anticomplementes nicht abgegeben, sondern das Anticomplement stets im alten Sinne wie ein Ganzes aufgefasst. Ist es doch auch nur so wirksam. Aber wir hoffen auch für andere pathologische Fälle, wo anticomplementäre Wirkung nachweisbar ist, auf experimentellem Wege eine Einsicht in die Vorgänge zu gewinnen, die das Entstehen der anticomplementären Wirkung auslösen. Wir behalten uns die Mittheilung darauf abzielender Versuche für eine zweite Publication vor.

[Abgeschlossen am 25. Mai 1906.]

Litteratur.

1. E. Neisser und Doering, Zur Kenntniss der hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Serums. Berliner klin. Wochenschrift. 38. Jahrg. 1901. No. 22.
2. E. Hedinger, Klinische Beiträge zur Frage der Hämolyse. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 74. S. 24.
3. E. Wolze, Zur Hemmung der Hämolyse bei urämischen Zuständen. Centralblatt f. innere Medicin. 1904. No. 27.
4. H. Senator, Ueber die hämolytische Eigenschaft des Blutserums bei Urämie. Berliner klin. Wochenschrift. 1904. No. 8.
5. H. Lüdke, Beiträge zum Studium der Complemente. Münchener med. Wochenschrift. 1905. No. 43 u. 44.
6. A. Laqueur, Zur Kenntniss urämischer Zustände. Deutsche med. Wochenschrift. 1901. No. 43.
7. E. Neisser und U. Friedemann, Ueber Amboceptoroïdbildung in einem menschlichen Serum. Berliner klinische Wochenschrift. 1902. No. 29.
8. F. Micheli, Potere litico e antiemolitico del siero di sangue umano. Aus der Festschrift für Camillo Bozzolo. Turin 1904. Referate: Deutsche med. Wochenschrift. 1904. No. 6. S. 218 und Biochemisches Centralblatt. 1904. S. 332.
9. A. Rossi, Chem. u. physikal.-chem. Untersuchungen über das Blutserum in einigen Fällen von Urämie und experimenteller Anurie. Referat: Biochemisches Centralblatt. 1904. (Ref. 1985.)
10. Sachs u. Morgenroth, Berliner klinische Wochenschrift. 1902. No. 35.
11. Bordet, Berliner klin. Wochenschrift. 1906. No. 1.
12. Moreschi, Zur Lehre von den Anticomplementen. Berliner klin. Wochenschrift. 1905. No. 37.
13. Gengou, Annales de l'institut Pasteur. 1902.
14. Wassermann u. Bruck, Medicin. Klinik. 1905. No. 55.

XIX.

Aus der propädeutischen Klinik in Prag.

Ueber Herzalternans beim Menschen.

Von

Dr. J. Rihl.

Assistent des Institutes f. allgem. u. exper. Pathologie.

(Hierzu Tafel VIII.)

Einleitung.

Gegenstand der vorliegenden Mittheilung sind vier auf der propädeutischen Klinik beobachtete Fälle von Unregelmässigkeit des Herzschlages, deren Analyse das Vorhandensein eines Herzalternans feststellte[1]).

Der erste der hier mitzutheilenden Fälle kam im Januar 1904 auf die propädeutische Klinik; Herr Prof. Hering[2]) stellte bei diesem Patienten bereits damals das Bestehen eines Herzalternans fest und führte hiermit als erster den Nachweis, dass Herzalternans in das Bereich der klinischen Beobachtung fällt; über das Gelingen dieses Nachweises berichtete er in einer im Februar 1904 in der Prager medicinischen Wochenschrift erschienenen Mittheilung in folgender Weise:

„In meiner letzten Mittheilung konnte ich noch sagen, dass Herzalternans auch bis zum heutigen Tage beim Menschen nicht nachgewiesen ist. Inzwischen ist es mir geglückt, diesen Nachweis zu führen; die Curven des Herzstosses, Arterienpulses und Venenpulses dieses Falles, welcher dem Traube'schen Falle analog ist, werden demnächst veröffentlicht werden."

Die extrasystolischen Unregelmässigkeiten dieses Patienten hat O. Pan in seiner aus der propädeutischen Klinik hervorgegangenen Mittheilung „Ueber das Verhalten des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des menschlichen Herzens"[3]) analysirt (S. 60, Fall 5) und bei dieser Gelegenheit auch auf den bei dem Pat. vorhandenen Herzalternans aufmerksam gemacht. In Fig. 12 der Pan-

1) Siehe das Autoreferat eines am 21. März 1906 in der Gesellschaft deutscher Aerzte gehaltenen Vortrages. Prag. med. Wochenschrift. 1906. Jahrg. 31. No. 13. S. 176.

2) H. E. Hering, Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses. III. Mittheilung. Prag. med. Wochenschrift. Jahrg. 29. Februar 1904. S. 5 des Sep.-Abdr.

3) Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. 1905. Bd. 1. S. 57.

schen Mittheilung, welche die Curven des Herzstosses, des Arterien- und Venenpulses unseres Patienten wiedergiebt, ist jedoch gerade der Alternans nicht ersichtlich.

Der zweite in dieser Mittheilung zu besprechende Fall wurde bald nach dem ersten, nämlich im März 1904, der dritte und vierte erst in der jüngsten Zeit beobachtet.

Auszug aus den Krankengeschichten.

I.

M. N., 49 Jahre alter Tagelöhner, kommt am 18. Januar 1904 auf die Klinik. Er ist seit 13 Jahren starker Trinker; im Jahre 1903 constatirte ein Arzt eine Nierenentzündung.

Untersuchungsbefund: Herzstoss im 5. Intercostalraum in der Mammillarlinie tast- und sichtbar, versetzt die umgebenden Thoraxpartien mit in Schwingung.

Herzdämpfung nach links bis zur Mammillarlinie verbreitert.

Auscultation: Herztöne über der Spitze begrenzt, fast gleich laut, gegen die Basis wird der zweite Ton lauter; über der Pulmonalis und Aorta die ersten Töne dumpf, die zweiten laut, leicht gespalten; über der Tricuspidalis der erste Ton dumpf, der zweite gespalten.

Herzthätigkeit meist regelmässig, 76 Herzschläge in der Minute. Durch einige Athemzüge lassen sich fast stets Extrasystolen auslösen.

Radialis gut gefüllt, sehr stark gespannt.

Blutdruck[1]) 184—188 mm Hg.

An der rechten Seite des Halses stark ausgeprägte venöse Pulsationen, neben denen man schwache arterielle fühlen kann; an der linken Seite des Halses sind die venösen Pulsationen nur ganz schwach vorhanden.

Keine Oedeme.

Im Harn Eiweiss 1 pM. nach Esbach (20. Januar); im Harnsediment einige Leukocyten, Epithelien der unteren Harnwege, vereinzelte Nierenepithelien und zahlreiche granulirte Cylinder.

Verlauf: Patient ist dyspnoisch; im Anfange seines Aufenthaltes tritt die Dyspnoe in Form von Anfällen auf, die mit Erhöhung der Herzfrequenz, Schweissausbruch, Herzklopfen und Hitzegefühl einhergehen; später besteht sie immer in mehr oder minder starkem Maasse.

Bei der Palpation des Radialpulses ist manchmal ein Alterniren der Grösse der aufeinanderfolgende Pulse deutlich zu fühlen.

Im weiteren Verlaufe der Erkrankung nimmt der Eiweissgehalt des Harnes zu (7 pM. am 14. Februar).

Am 15. Februar erleidet der Patient einen apoplectischen Insult.

Seit dieser Zeit besteht Cheyne-Stokes'sches Athmen.

Es treten Oedeme auf.

Patient stirbt am 15. März.

Der Blutdruck war stets sehr hoch (am 26. Februar sogar 230 mm Hg); drei Stunden vor dem Tode betrug er 120 mm Hg.

Die im pathologisch-anatomischen Institute vorgenommene Section (Secant

1) Der Blutdruck wurde am Oberarm nach der auf der prop. Klinik üblichen Methode (Modification nach Riva-Rocci, Recklinghausen) bestimmt. (Siehe H. E. Hering, Ueber continuirliche Herzbigeminie. Deutsches Arch. f. klin. Medicin. 1904. Bd. 79. S. 178.)

Dr. Lucksch) ergab folgenden, uns vom Vorstand des Institutes, Herrn Hofrath Chiari, freundlichst zur Verfügung gestellten Befund:

Morbus Brightii chron. Hypertrophia cordis totius. Endarteriitis chronica deformans praecipue art. cerebri. Encephalomalacia hemisphaerii utriusque. Hyperaemia mechanica universalis. Oedema extrem. superioris dextrae et inferioris utriusque. Tuberculosis apicum pulmonum et glandularum lymphaticarum bronchialium.

II.

F. Z., 35 Jahre alter Schlosser, kommt am 19. Februar 1904 zur Klinik. Patient klagt über allgemeine Schwäche, dyspnoische Beschwerden, zeitweise auftretende stichartige Schmerzen in der Herzgegend, namentlich bei rechtsseitiger Lagerung. Vor 12 Jahren machte er eine Perityphlitis durch, vor drei Jahren eine Recidive. Seit zwei Jahren weiss er, dass er an einer Nierenentzündung leidet. Am 15. November 1903 bekam er eine Facialislähmung, die nach 8 Wochen recidivirte.

Untersuchungsbefund: Herzstoss im 5. Intercostalraum in der Mammillarlinie sicht- und tastbar.

Herzdämpfung verbreitert, etwa $1^1/_2$ Querfinger nach links von der Mammillarlinie reichend.

Auscultation: Ueber der Herzspitze ein erster lauter, etwas unreiner, ein zweiter leiser Ton. Ueber der Pulmonalis und Aorta die ersten Töne lauter als die zweiten.

Herzthätigkeit regelmässig. 92 Herzschläge in der Minute. Vereinzelte Extrasystolen.

Radialpuls gut gefüllt, rechts etwas kleiner als links, sehr gespannt.

Blutdruck 180—184 mm Hg.

Am Halse deutliche arterielle, daneben schwächere venöse Pulsationen.

Bauchdecken leicht ödematös, ebenso die distalen Theile der Unterschenkel.

Im Harn Eiweiss (am 25. Februar 14 pM. nach Esbach). Diurese gering.

Im Harnsediment sehr zahlreiche granulirte und hyaline Cylinder, einige Erythrocyten, wenige Leukocyten, vereinzelte Nierenepithelien.

Linksseitige Facialislähmung.

Verlauf: Während seines klinischen Aufenthaltes nehmen die Oedeme anfangs zu, gehen später während einer Bäderbehandlung wieder zurück.

Patient wird auf eigenes Verlangen am 9. März entlassen; der Blutdruck beträgt am Tage seines Abganges von der Klinik 200 mm Hg.

Am 3. März kommt Patient abermals auf die Klinik. Sein Zustand hat sich inzwischen wesentlich verschlimmert.

Starke Oedeme an den Extremitäten und am Genitale.

Ascites. Retinitis albuminurica.

Am Radialpuls ist zuweilen ein Alterniren der Pulsgrösse deutlich zu fühlen.

Die Oedeme nehmen zu; es treten bronchitisch-pleuritische Erscheinungen auf.

Blutdruck bleibt sehr hoch (205—210 mm Hg am 14. December).

Patient stirbt am 17. December.

Die bei der Section im pathologisch-anatomischen Institute (Secant Dr. Verocay) gestellte Diagnose, deren Mittheilung wir dem Vorstande des Institutes, Herrn Hofrath Chiari, verdanken, lautete:

Endarteriitis chronica. Aneurysmata ramorum arteriarum coron. cordis, arteriae hepaticae nec non in capsula renis dextri. Myocarditis et endocarditis chronica.[1])

1) Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung des Herzens werden in einer aus dem pathologisch-anatomischen Institute (Vorstand Hofrath Chiari) erscheinenden Mittheilung ausführlich beschrieben werden.

Morbus Brightii chron. Hydronephrosis bilateralis praecipue sin. Hypertrophia cordis totius praec. ventriculi sin. Cirrhosis hepatis gradus levioris. Cholecystitis ulcerosa subsequente perforatione in cavum abdominis. Peritonitis sero-fibrinosa. Anasarka.

III.

A. K., 66 Jahre alte Dienstmagd, erkrankte im September vorigen Jahres. Sie litt an Anfällen von Herzklopfen und Athemnoth; ihre Beine waren angeschwollen. Während eines 5wöchentlichen Spitalsaufenthaltes besserte sich ihr Zustand.

Bei ihrer Aufnahme auf die Klinik am 17. Januar 1906 klagt sie hauptsächlich wieder über Herzklopfen und Athemnoth.

Untersuchungsbefund: Herzstoss im 5. Intercostalraum, drei Querfinger ausserhalb der Mammillarlinie.

Herzdämpfung verbreitert, nach oben bis zur 3. Rippe, nach rechts bis in die Mitte des Sternums, nach links drei Querfinger breit die Mammillarlinie überschreitend.

Auscultation: Ueber der Herzspitze zwei dumpfe Töne, ebenso über der Tricuspidalis; über der Pulmonalis und Aorta ein leises erstes Geräusch, ein zweiter verstärkter Ton.

Herzthätigkeit sehr unregelmässig.

Radialis und Temporalis rigid und geschlängelt. Die Radialis gut gefüllt, sehr gespannt.

Blutdruck 144 mm Hg.

Ueber den Lungen grobe bronchitische Geräusche.

Im Harn Eiweiss (1 pM. nach Esbach); im Harnsediment zahlreiche hyaline Cylinder und Nierenepithelien.

Verlauf: Der Zustand ändert sich während des Aufenthaltes auf der Klinik nicht wesentlich. Der Blutdruck, der wiederholt bestimmt wird, ist immer sehr hoch. Die kleinen Pulswellen verschwinden dem tastenden Finger bei 180—190 mm Hg Druck in der Manschette; die grossen sind noch bei einem Druck über 200 mm Hg zu fühlen. Der Puls wird regelmässiger, an manchen Tagen ist ein deutliches Alterniren der Grösse der aufeinanderfolgenden Pulswellen zu tasten.

IV.

A. R., 64 Jahre alte Dienstmagd, klagt bei ihrer Aufnahme auf die Klinik (8. März 1906) über leichte Ermüdbarkeit, Herzklopfen und Athemnoth, besonders beim Gehen.

Vor 6 Wochen hatte sie wegen derselben Beschwerden sich in Spitalbehandlung begeben. Während eines 14tägigen Aufenthaltes verloren sich dieselben.

Patientin erinnert sich nicht, eine Gelenksaffection durchgemacht zu haben.

Untersuchungsbefund: Herzstoss im 5. Intercostalraum in der mittleren Axillarlinie tast- und sichtbar.

Herzdämpfung nach oben, rechts und links verbreitert: sie reicht nach oben bis zur 2. Rippe, nach rechts bis zur rechten Mammillarlinie, nach links fast bis zur mittleren Axillarlinie.

Auscultation: Ueber der Herzspitze ein langes systolisches und ein kürzeres diastolisches Geräusch. Ueber der Tricuspidalis zwei unreine Töne. Ueber der Herzbasis die zweiten Töne accentuirt; der zweite Pulmonalton gespalten.

Herzthätigkeit ganz unregelmässig. Herzfrequenz etwa 120 P in der Minute.

Art. radialis wenig gefüllt, etwas gespannt.

Blutdruck 156 mm.

Am Halse beiderseits arterielle und venöse Pulsationen deutlich sichtbar.

Ueber den unteren Theilen beider Lungen spärliches Rasseln.

Athmung frequent (30 in der Minute), dyspnoisch.

Leber überragt den Rippenbogen einen Querfingerbreit, druckschmerzhaft.

Beide unteren Extremitäten ödematös.

Im Harn Eiweiss (1 pM. nach Esbach).

Im Harnsediment zahlreiche hyaline und granulirte Cylinder; vereinzelte Nierenepithelien.

Verlauf: Patientin erhielt Digalen, am ersten Tag ihres klinischen Aufenthaltes 2mal täglich 0,3 mg, später 3mal täglich 0,3 mg.

Die Herzthätigkeit war schon am 9. März nachmittags regelmässiger.

Während der Dauer der Digalenmedication nahm die Herzfrequenz etwas ab. Auch die Unregelmässigkeit des Pulses wurde geringer, wenigstens zeitweise war ganz regelmässige Pulsfolge zu beobachten.

Die Verlangsamung und grössere Regelmässigkeit blieb auch nach Aussetzen der Digalenmedication bestehen.

Analyse der in den vorstehenden Fällen vorhandenen Herzunregelmässigkeiten.

Auf der propädeutischen Klinik besteht die Gepflogenheit, bei jedem neu aufgenommenen Falle den Arterien- und Venenpuls graphisch aufzunehmen.

So kam es, dass man bei den hier besprochenen Fällen auf das Alterniren der Pulsgrösse sogleich aufmerksam wurde, obwohl man diese Erscheinung bei der Palpation des Radialpulses zu dieser Zeit gar nicht feststellen konnte.

Durch die Palpation liess sich das Alterniren der Pulsgrösse nur dann feststellen, wenn der Grössenunterschied der alternirenden Systolen sehr ausgesprochen war.

Der Analyse der Herzunregelmässigkeiten der hier besprochenen Fälle liegt eine grosse Anzahl von Curven des Herzstosses, Arterien- und Venenpulses zu Grunde, welche von den betreffenden Patienten zu verschiedenen Zeiten ihres klinischen Aufenthaltes gewonnen wurden.

Die Technik der Curvenaufnahme auf der propädeutischen Klinik setze ich als bekannt voraus: vergl. H. E. Hering, Ueber continuirliche Herzbigeminie, Arch. f. klin. Medicin, Bd. 79, S. 178.

Meistens wurden gleichzeitig Herzstoss, Arterien- und Venenpuls aufgenommen; da jedoch die gleichzeitige Aufnahme dreier Curven nicht immer nothwendig ist, begnügten wir uns auch oft mit der gleichzeitigen Verzeichnung von nur zwei der in Betracht kommenden Actionen in verschiedener Combination: Herzstoss und Arterienpuls, Herzstoss und Venenpuls, Arterien- und Venenpuls.

Wurde der Herzstoss oder der Venenpuls aufgenommen, so geschah dies immer bei Athemstillstand.

Um einen Ueberblick über den Ablauf der Herzaction während eines längeren Zeitraumes zu erhalten, sowie um den Einfluss der Athmung auf denselben zu studiren, wurden auch Curven des Arterienpulses allein mit oder ohne Registrirung der Athmenbewegung aufgenommen.

Besprechung der Herzstosscurven.

Der Nachweis des Herzalternans kann, wie aus der Mittheilung H. E. Hering's „Ueber den Pulsus pseudoalternans“[1]) hervorgeht, nur mit Hilfe des Cardiogramms geführt werden: das Alterniren der Pulsgrösse allein ist für das Bestehen eines Herzalternans nicht beweisend. Wir beginnen daher mit der Besprechung der Herzstosscurven.

Aus den hier wiedergegebenen Herzstosscurven (Fig. 1, 3, 5, 6, 7) erkennt man

1. dass die Kammerschläge ganz rhythmisch erfolgen,
2. dass die Grösse der Kammerschläge regelmässig wechselt, indem ein grosser und ein kleiner Schlag einander folgen.

Mit diesen beiden Thatsachen ist das Bestehen eines Kammeralternans nachgewiesen.

Auf die Feststellung des regelmässigen Rhythmus der Herzschläge wurde besonders Gewicht gelegt und es wurden deshalb auch einzelne Herzstosscurven bei möglichst rachem Gang der Schreibtrommel aufgenommen, um auf etwa vorhandene geringfügige Rhythmusstörungen aufmerksam zu werden.

Die Feststellung eines regelmässigen Rhythmus der Herzschläge ist in zweifacher Hinsicht von Bedeutung.

1. Wie aus den Untersuchungen von H. E. Hering[1]) hervorgeht, kann eine continuirliche Bigeminie ein Alterniren der Grösse der Arterienpulse bei ganz regelmässigem Rhythmus derselben zur Folge haben, insbesondere, wenn die die continuirliche Bigeminie bedingenden Extrasystolen von geringer Vorzeitigkeit sind.

Bei einer solchen continuirlichen Bigeminie müssten die den kleineren Pulswellen entsprechenden Herzstösse etwas vorzeitig auftreten.

Da in unseren Fällen die Herzstösse genau rhythmisch erfolgen, erscheint es ausgeschlossen, das Alterniren der Pulsgrösse bei denselben durch eine continuirliche Bigeminie zu erklären.

2. Es sind beim Säugethierexperiment zwei Formen des Kammeralternans beobachtet: bei der einen Form findet ein Alterniren der Contractionsgrösse ohne jede Rhythmusstörung statt, bei der anderen ist eine Nachzeitigkeit der kleineren Contraction vorhanden[2]).

In allen hier mitzutheilenden Fällen war stets nur die erste Form des Kammeralternans zu sehen; die zweite Form war in keinem dieser Fälle deutlich.

Das Alterniren der Grösse der aufeinander folgenden Herzschläge ist an der Herzstosscurve, wenn es sich um geringere Grade des Herzalternans handelt, nicht leicht nachzuweisen. Unter einer grossen Anzahl aufgenommener Herzstosscurven fanden sich denn immer nur einige wenige, die einen Grössenunterschied der alternirenden Systolen deutlich zeigten.

Die Schwierigkeit, gute Herzstosscurven zu erhalten, rührt wohl

1) Prager med. Wochenschrift. XXVII. April 1902.
2) H. E. Hering, l. c. S. 13 des Sep.-Abdr.

daher, dass eine gleichmässige Herzstosscurve nur zu Stande kommt, wenn der Thorax ganz ruhig gestellt ist. Die geringste Thoraxbewegung entstellt sofort die Curve, indem das Niveau derselben sich verschiebt und die Höhe der Cardiogramme sich ändert.

Nun hatten wir es in unseren Fällen, wie schon aus dem Auszug aus den Krankengeschichten hervorgeht, durchwegs mit sehr dyspnoischen Patienten zu thun, die oft den Athem gar nicht völlig anhalten konnten, oder wenn sie es thaten, zu pressen begannen. Es ist leicht begreiflich, dass unter diesen Umständen die Grössenunterschiede, die dem Herzalternans an der Herzstosscurve entsprechen, leicht verwischt wurden.

Warum selbst an gut gelungenen Curven der Grössenunterschied der einzelnen Herzstösse an der Herzstosscurve viel geringer zu sein pflegt als die Grössenunterschiede der Pulse an der Arteriencurve, ist schwer zu sagen. Vielleicht erklärt sich dieses Missverhältniss dadurch, dass das Cardiogramm eine modificirte Zuckungscurve, die Arterienpulscurve eine Druckcurve darstellt.

Vielfach unterscheidet sich das Cardiogramm der grösseren Kammercontraction von dem der kleineren durch die Form, oft, wenn die Grössenunterschiede an der Herzstosscurve nicht zum Ausdruck kommen, nur durch die Form (Fig. 10).

Besprechung der Arterienpulscurven.

Das Verhalten des Arterienpulses bei den hier besprochenen Fällen von Herzalternans war verschieden.

In einer grossen Anzahl von Curven vermochte man einen Unterschied in der Länge der aufeinander folgenden Pulsperioden selbst bei raschem Gang der Trommel nicht nachzuweisen.

In anderen Curven, insbesondere in solchen, in denen der Grössenunterschied der alternirenden Pulswellen bedeutender war, trat eine Verlängerung der dem grösseren Pulse entsprechenden Periode deutlich hervor (Fig. 4).

Da an der Herzstosscurve keine Rhythmusänderungen vorkamen, so konnte die Nachzeitigkeit der kleineren Pulswelle nur dadurch zu Stande gekommen sein, dass der kleinere Puls auf die kleinere Contraction später folgte als der grössere Puls auf die grössere Contraction.

H. E. Hering[1]) hat eine Vergrösserung der Pulsverspätung nach Extrasystolen festgestellt. Er bezog dieselbe wesentlich auf eine Verlängerung der Anspannungszeit der Kammer und setzte auseinander, dass die Dauer der Anspannungszeit der Kammer mit abhängig ist von der Grösse der Druckdifferenz zwischen linker Kammer und Aorta.

Wir haben Grund, die Verschiedenheit der Grösse der Pulsverspätung nach der grösseren und kleineren Contraction des Kammeralternans gleichfalls in einer Verschiedenheit der Grösse der Druckdifferenz zwischen linker Kammer und Aorta zur Zeit der grossen und der kleinen Systole zu suchen.

---

1) H. E. Hering, l. c. S. 7 u. 8 des Sep.-Abdr.

Denn wir sehen an den Arterienpulscurven, an denen die Nachzeitigkeit besonders deutlich hervortritt, dass die kleinere Pulswelle auf einem höheren Niveau anhebt als die grössere.

Da unsere Arterienpulscurven Druckpulscurven sind, so geht hervor, dass zur Zeit des Beginnes der kleineren Pulswelle im arteriellen System ein höherer Druck herrscht als zur Zeit des Beginnes der grossen Pulswelle.

Diese Thatsache legt es gewiss nahe, die Verschiedenheit in der Länge der Pulsverspätung auf eine Verschiedenheit der Grösse der Druckdifferenz zwischen linkem Ventrikel und Aorta zu beziehen, indem man sich vorstellt, dass die Kammer zur Ueberwindung des höheren arteriellen Druckes einer längeren Anspannungszeit bedarf als zu der des niedrigeren.

Man darf also annehmen, dass die Vergrösserung der Pulsverspätung nach einer Extrasystole und nach der kleineren Systole des Kammeralternans in ähnlicher Weise zu Stande kommt.

Besprechung der Venenpulscurven.

Wie schon erwähnt, wurde bei allen Fällen auch der Venenpuls graphisch aufgenommen.

Es handelte sich immer um einen Vorhofvenenpuls, der auffallend stark ausgeprägt war. Um bei der graphischen Aufnahme nicht allzu grosse Curven, die erfahrungsgemäss nicht selten durch Schleuderung des Hebels entstellt werden, zu erhalten, wurde nicht an den Stellen der stärksten Pulsation aufgenommen.

Ein besonderes Interesse boten nur einzelne Venenpulscurven der Fälle M. N. und F. Z., an denen ein deutliches Alterniren der Erhebungen der Venenpulscurve zum Ausdruck kam.

Analysirt man diese Erscheinung zunächst in der beim Falle Z. gewonnenen Curve Fig. 5, so erkennt man, dass sie durch die verschiedene Grösse der Carotiswelle im Venenpulse zu Stande gekommen ist. Es handelt sich also hier nur um einen scheinbaren Venenpulsalternans, dadurch bedingt, dass der Carotisalternans in der Venenpulscurve zum Ausdruck kommt.

Betrachtet man die Venenpulscurven, die vom Pat. M. N. gewonnen wurden, so befremdet bei oberflächlicher Betrachtung, dass in den einen Curven (Fig. 2) die grössere Erhebung an der Venenpulscurve dem grösseren, in den anderen (Fig. 3) dem kleineren Arterienpulse entspricht.

Sieht man jedoch genauer zu, so erkennt man, dass in den ersteren Curven jene Wellen, welche das Alterniren der Erhebungen an der Venenpulscurve bedingen, von der Carotis herrühren, dass es sich also um dasselbe Verhalten handelt, wie es soeben bei den Curven des Pat. F. Z. auseinander gesetzt wurde.

In jenen Curven, an denen die höhere Erhebung dem kleineren Arterienpulse entspricht, sind jene Wellen, deren Gipfel alternirend höher und tiefer zu liegen kommen, Vorhofwellen; die Grösse der Vorhofwellen ist dabei immer annähernd die gleiche; die verschiedene Lage ihrer

Gipfelpunkte kommt nur dadurch zu Stande, dass die Vorhofwellen alternirend auf einem höheren oder niedrigeren Niveau beginnen.

Da an diesen Venenpulscurven ein Alterniren der Grösse der Vorhofwellen selbst nicht in Erscheinung tritt, halten wir uns für nicht berechtigt, in diesen Venenpulscurven den Ausdruck eines Vorhofalternans zu sehen.

Unsere Anschauung steht im Einklang mit den im Institute gemachten experimentellen Erfahrungen, die dahin gehen, dass im Thierexperiment an der Venenpulscurve bei Vorhofvenenpuls ein Alterniren der Erhebungen auch beobachtet werden kann, wenn nur ein Kammeralternans ohne gleichzeitigen Vorhofalternans besteht.

Combination von Herzalternans mit Extrasystolen.

In allen fünf Fällen wurden zur Zeit des Herzalternans Extrasystolen beobachtet. Die Häufigkeit der Extrasystolen war bei den einzelnen Fällen, sowie bei jedem Falle zu verschiedenen Zeiten sehr verschieden.

Am spärlichsten traten sie bei dem Pat. F. Z. auf.

Wir besitzen von diesem Pat. leider keine Curve, auf der zur Zeit einer Extrasystole auch der Venenpuls verzeichnet worden wäre, so dass wir nicht sagen können, wohin der Angriffspunkt des die Extrasystolen dieses Pat. auslösenden Reizes zu verlegen ist.

In den Fällen M. N. u. A. K. konnte man atrioventriculäre und ventriculäre Extrasystolen, in dem Falle A. R. atrioventriculäre und auriculäre Extrasystolen feststellen.

Hier kommt es uns nur darauf an, die Beeinflussung des Alternans durch die vorzeitigen Kammersystolen zu erörtern. In dieser Hinsicht konnte man folgende Thatsachen feststellen:

1. Die postextrasystolische Systole ist, wie übrigens immer, vergrössert, ganz unabhängig, ob die Extrasystole nach der grösseren oder kleineren Contraction des Alternans auftritt (Fig. 1, 7, 8).

2. Das Auftreten einer Extrasystole hat eine vorübergehende Verstärkung des Alternans zur Folge, insofern, als der Grössenunterschied zwischen den alternirenden Systolen grösser wird.

Diese Verstärkung des Alternans prägt sich besonders deutlich an der Arterienpulscurve aus (Fig. 11).

3. An einzelnen Curven (Fig. 7) sieht man sehr deutlich, dass die der Extraperiode folgende Periode an der Arterienpulscurve verlängert ist. Die Ausmessung der Curven zeigt, dass die Verlängerung dieser Pulsperiode wesentlich dadurch zu Stande kommt, dass das Intervall Herzstoss-Cubitalis nach der postextrasystolischen Systole besonders kurz, nach der ihr folgenden Systole besonders lang ist.

Wir haben die grössere Pulsverspätung nach der kleineren Contraction gegenüber der geringeren Pulsverspätung nach der grösseren Contraction des Alternans auf den Druckunterschied im arteriellen System zur Zeit der grösseren Systole gegenüber dem zur Zeit der kleineren Systole bezogen.

Dieselbe Beziehung können wir auch bei der besonders starken

Verkürzung der Pulsverspätung nach der postextrasystolischen Systole und der besonders deutlichen Verlängerung derselben nach der der postextrasystolischen Systole folgenden Systole machen. Es ist der arterielle Druck vor der postextrasystolischen Systole stark abgesunken, vor der ihr folgenden Systole besonders hoch.

Sieht man genau zu, so kann man in einzelnen Fällen sehen, dass auch schon die der verlängerten Pulsperiode entsprechende Kammerperiode ein wenig verlängert ist und zwar dadurch, dass bei rhythmischer Folge der Vorhofcontractionen, die sich in dem Verhalten der Vorhofwellen verräth, das Intervall Vorhofsystole-Kammersystole zur Zeit des postextrasystolischen Herzschlages verkürzt ist.

Die Verkürzung dieses Intervalles ist der Ausdruck der Verkürzung der Ueberleitungszeit nach der — gegenüber der Länge der Normalperiode verlängerten — Extraperiode.

Die Combination von Herzalternans mit Extrasystolen kann unter Umständen zur Entstehung ganz eigenartiger Arterienpulsbilder Veranlassung geben.

Diese Pat. A. R. zeigte zeitweise einen Arterienpuls, der mit einem Pulsus irregularis perpetuus grosse Aehnlichkeit hatte (Fig. 9).

So auch am ersten Tage ihres klinischen Aufenthaltes, als bei ihr die erste Curvenaufnahme vorgenommen wurde.

Es war jedoch sofort auffallend, dass die Venenpulscurve den Charakter des Vorhofvenenpulses trug. Pulsus irregularis perpetuus mit Vorhofvenenpuls kam bis jetzt noch nicht zur Beobachtung[1]).

Wenige Stunden nach der ersten Curvenaufnahme war die Herzthätigkeit viel regelmässiger geworden: die jetzt aufgenommenen Curven zeigten deutlich das Bestehen eines Herzalternans mit häufigen Extrasystolen (Fig. 10).

Analysirte man die Curven, die zur Zeit des Bestehens jenes einem Pulsus irregularis perpetuus ähnlichen Arterienpulses gewonnen wurden, so ergab sich, dass sie sich sehr gut durch eine Combination des Alternans mit gehäuften Extrasystolen erklären liessen.

Ausserdem konnte man feststellen, dass gerade das für den Pulsus irregularis perpetuus so charakteristische Merkmal, das unvermittelte Auftreten langer Pulsperioden, nicht zu beobachten war.

Man muss demnach auch die hochgradig-unregelmässige Herzthätigkeit, die an der Arterienpulscurve ein dem Pulsus alternans ähnliches Pulsbild schuf, auf eine Combination von Herzalternans mit Extrasystolen zurückführen.

Andere Besonderheiten, die die unregelmässige Herzthätigkeit dieses Falles darbot, sollen Gegenstand einer eigenen Mittheilung sein.

Hier sei nur erwähnt, dass nach Extrasystolen nicht selten eine Verlängerung der der Extraperiode folgenden Perioden zu Stande kam. In Verbindung mit dieser Erscheinung konnte man öfters sehen, dass nach einer Extrasystole keine Verstärkung eines Alternans, sondern nach der

1) H. E. Hering, Ueber die häufige Combination von Kammervenenpuls und Pulsus irregularis perpetuus. Deutsche med. Wochenschrift. 1906. No. 6.

postextrasystolischen Systole eine allmälige Abnahme der Pulsgrösse auftrat, während welcher von einem Alternans nichts zu merken war.

Andeutungen dieses Verhaltens fanden sich auch auf Curven, die von der Pat. A. K. gewonnen waren.

Die Erklärung dieser Erscheinung liegt wohl darin, dass die Contractilität der Kammer während der der Extraperiode folgenden verlängerten Kammerperiode mehr zunimmt als wenn, wie es sonst der Fall zu sein pflegt, keine Verlängerung dieser Periode stattfindet. Es kommt in Folge dieses Umstandes nicht zu einer Verkleinerung, sondern zu einer Vergrösserung der der postextrasystolischen Systole folgenden Systole.

Beziehung der Pulzfrequenz zum Alternans.

Eine sehr interessante Beziehung ergab sich zwischen der Höhe der Herzfrequenz und der Erscheinung des Alternans.

Man konnte in jedem einzelnen Falle feststellen, dass der Alternans umso stärker ausgesprochen[1]) zu sein pflegte, je höher die Frequenz war. In dem einen Falle (F. Z.) war der Alternans überhaupt nur bei erhöhter Frequenz nachzuweisen. In jenen Curven, in denen der Alternans deutlich war, betrug die Frequenz meist mehr als 100 P in der Minute. Sank die Pulszahl unter 90 Schläge in der Minute, so war der Alternans nicht mehr mit Sicherheit festzustellen.

Bei den übrigen drei Fällen bestand ein Alternans auch auf Curven, aus denen sich eine Herzschlagfrequenz berechnen liess, die in das Bereich der Norm gehört. Kam es jedoch zu höheren Frequenzen, so wurde der Grössenunterschied der alternirenden Pulse bedeutender.

Bei jedem dieser letzten drei Fälle gewannen wir vereinzelte Curven, an denen ein Alternans nicht mehr nachzuweisen war. Es liess sich aus diesen Curven stets eine, wenigstens für den betreffenden Fall niedrige Pulsfrequenz berechnen.

Bei den Fällen A. K. und A. R. traten die niederen Herzfrequenzen, bei denen der Alternans viel schwächer wurde oder garnicht mehr nachgewiesen werden konnte, unter dem Einflusse einer Digalenmedication auf.

Die Thatsache, dass dieselbe Veränderung des Alternans auch bei Verlangsamungen der Herzthätigkeit zu beobachten war, die in keinem Zusammenhang mit einer Digitalenmedication standen, weist auch hin, dass das Digalen diese Veränderung des Alternans wohl nicht unmittelbar, sondern nur durch Vermittlung der Herabsetzung der Frequenz bewirkt hat.

Respiratorische Veränderungen der Pulsgrösse können einen Pulsus alternans einerseits verdecken, andererseits vortäuschen.

Ein Pulsus alternans kann unter Umständen während der Athmung an der Arterienpulscurve infolge der respiratorischen Schwankungen der Pulsgrösse nicht zum Ausdruck kommen.

---

1) Wie schon erwähnt, kommt der Alternans an der Pulscurve viel deutlicher zum Ausdruck als an der Herzstosscurve: wir hielten uns daher bei Beurtheilung der Stärke des Alternans wesentlich an die Pulscurve.

Dies ist insbesondere dann zu beobachten, wenn einerseits der Alternans nicht sehr stark ausgesprochen ist, andererseits die Athmung einen starken Einfluss auf den Puls ausübt.

Da man gewöhnlich zunächst durch die Arterienpulscurve auf die Möglichkeit des Bestehens eines Herzalternans aufmerksam wird, kann man denselben leicht übersehen, wenn man den Arterienpuls nicht auch bei Athemstillstand aufnimmt.

Respiratorische Schwankungen der Pulsgrösse können jedoch nicht nur einen Pulsus alternans verdecken, sondern auch einen solchen, wenigstens für kurze Zeit, vortäuschen.

Die letztere Erscheinung kommt unter Umständen zur Beobachtung, wenn die Pulsfrequenz doppelt so hoch ist wie die Athemfrequenz.

Figur 12 stammt von einem Patienten F. R., welchen wir in der jüngsten Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten.

Die Pulsfrequenz ist doppelt so hoch wie die Athemfrequenz: Die Gipfel der einzelnen Pulse liegen alternirend höher und niedriger.

Das Alterniren kommt hier dadurch zu Stande, dass die zur Zeit der Inspiration auftretenden Pulswellen kleiner sind und von einem niedrigeren Niveau aus sich erheben als die zur Zeit der Exspiration auftretenden Pulse.

Liess man den Patienten den Athem innehalten, so war das Alterniren sofort verschwunden: die einzelnen Pulse waren gleich gross und ihre Fusspunkte lagen in einem Niveau.

Ebenso war von einem Alterniren nichts mehr zu sehen, wenn sich das Verhältniss der Athemfrequenz zur Pulsfrequenz änderte.

Besprechung der klinischen Litteratur.

Nachweis des Herzalternans.

Seit Prof. Hering im Februar 1904 berichtet hat, dass er den Nachweis des Herzalternans beim Menschen habe erbringen können, sind in der Litteratur unseres Wissens nur drei Fälle mitgetheilt, in denen das Bestehen eines Herzalternans beim Menschen mit Sicherheit festgestellt worden ist.

Zwei Fälle hat Volhard in einer in der Münchener med. Wochenschrift erschienenen Mittheilung „Ueber Pulsus alternans und pseudoalternans“[1]), den dritten habe ich in einer in dieser Zeitschrift erschienenen Abhandlung „Analyse von 5 Fällen von Ueberleitungsstörungen“[2]) veröffentlicht.

Nur in diesen 3 Fällen kann man von einem Nachweis des Herzalternans sprechen, da nur in diesen der Herzstoss verzeichnet wurde.

Die Verzeichnung des Herzstosses ist aber, wie auf S. 279 schon erwähnt wurde, zum Nachweis des Herzalternans beim Menschen unerlässlich; denn nur durch die graphische Aufnahme des Herzstosses lässt es sich entscheiden, ob es sich um einen wirklichen Pulsus alternans, ein durch

1) 1905. No. 13.
2) 1905. Bd. 2. S. 83.

einen Herzalternans bedingtes Alterniren der Pulsgrösse, oder um einen Pulsus pseudo-alternans, ein durch eine continuirliche Bigeminie bedingtes Alterniren der Pulsgrösse handelt.

So ist denn auch in der im Jahre 1901 in der Zeitschrift für klinische Medicin[1]) erschienenen Mittheilung von K. F. Wenckebach nicht der Nachweis erbracht, dass die daselbst abgebildeten Arteriencurven, wie Wenckebach meint, einen Pulsus alternans zum Ausdruck bringen.

Aus den Wenckebach'schen Curven, an denen eine Vorzeitigkeit der kleineren Pulswelle deutlich zu erkennen ist, sowie aus dem von Wenckebach mitgetheilten Auscultationsbefund geht vielmehr hervor, dass es sich um einen Pulsus alternans garnicht handeln kann.

Wiewohl H. E. Hering[2]) in seiner Mittheilung „Ueber den Pulsus pseudo-alternans“ die fehlerhafte Deutung, die Wenckebach seinen Curven zu Theil werden liess, besprochen hat, hält Wenckebach in seinem Buche „Die Arrythmie“[3]) weiterhin daran fest, dass es sich in seinem Falle, dem er einen zweiten ganz analogen an die Seite stellt, um einen Pulsus alternans handelt und versucht abermals die in seinen Fällen festgestellten Thatsachen, dass die der kleineren Systole entsprechenden Auscultationsphänomene vorzeitig zu hören sind und dass der ihr entsprechende Puls verfrüht auftritt, durch weitere Ausführungen seiner schon in der ersten Mittheilung beigebrachten Erklärungsversuche mit dem von ihm postulirten Bestehen eines Herzalternans in Einklang zu bringen.

In seinen Bemerkungen zu gewissen Capiteln des Wenckebach-schen Buches geht H. E. Hering[4]) auf die Einzelheiten der Wenckebach'schen Erklärungsversuche nicht mehr ein: es erscheint auch unnütz, an denselben weitere Kritik zu üben; durch den Umstand, dass im Thierexperiment und in jenen Fällen, in denen der Nachweis des Herzalternans beim Menschen durch die Herzstosscurve erbracht wurde, eine Verkürzung des zwischen Contractionsbeginn und Cubitalpuls bestehenden Intervalles nach der kleineren Systole des Alternans nie nachgewiesen werden konnte, ist hinlänglich gezeigt, dass die Wenckebach'schen Anschauungen nicht den Thatsachen entsprechen.

In der letzten Zeit haben auch A. Hoffmann[5]) und J. Mackenzie[6]) Arterienpulscurven abgebildet, die nach ihrer Meinung einen Pulsus alternans zum Ausdruck bringen.

Dass es sich in diesen Fällen um einen Herzalternans handelt, ist

1) Bd. 44. H. 3 u. 4.

2) l. c. S. 15 des Sep.-Abdr.

3) Leipzig. Verlag von W. Engelmann. 1903.

4) H. E. Hering, Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses. III. Mittheilung. Prag. med. Wochenschrift. XXIX. Februar 1904.

5) A. Hoffmann, Neuere Beobachtungen über Herzjagen. Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. 1903. Bd. 78. S. 39.

6) J. Mackenzie, New methods of studying affections of the heart. British medical Journal. March and April 1905. p. 24, 25 u. 27 des Sep.-Abdr.; An inquiry into the cause of angina pectoris. British med. Journal. 7. Oct. 1905.

nach unseren jetzigen Erfahrungen wahrscheinlich; der Beweis steht jedoch aus, da keine Herzstosscurve mitgetheilt ist.

Auf S. 279 wurde erwähnt, dass an den Herzstosscurven der Grössenunterschied der alternirenden Systolen, insbesondere, wenn der Alternans nicht stark ausgesprochen war, häufig nicht zum Ausdruck kam. Dieser Umstand ist für den Nachweis des Herzalternans in unseren Fällen von keiner weiteren Bedeutung, da wir immerhin in jedem einzelnen Falle eine grosse Anzahl von Herzstosscurven gewonnen haben, in denen der Grössenunterschied der alternirenden Systolen ganz deutlich war.

Sollte es in einem Falle, an dessen bei Athemstillstand aufgenommenen Arterienpulscurven das Alterniren der Pulsgrösse zweifellos vorhanden ist, niemals gelingen, Herzstosscurven zu erhalten, an denen ein Grössenunterschied der alternirenden Systolen zu erkennen ist, so würden wir diesen Fall doch als Herzalternans auffassen, sobald aus der Herzstosscurve hervorgehen würde, dass die der kleineren Pulswelle entsprechende Kammersystole nicht vorzeitig ist.

Denn für die Entscheidung der Frage, ob es sich um Herzalternans oder continuirliche Bigeminie handelt, sind die zeitlichen[1]) Verhältnisse, die an der Herzstosscurve zum Ausdruck kommen, maassgebend.

Das Vorkommen jener Form des Kammeralternans, bei der eine Nachzeitigkeit der kleineren Systole vorliegt, ist beim Menschen nur in einem einzigen Falle beobachtet, nämlich bei dem Patienten A. P., die diesbezügliche Curve habe ich in dieser Zeitschrift[2]) veröffentlicht. Die Nachzeitigkeit der kleineren Systole ist hier übrigens sehr geringfügig und nur bei genauester Ausmessung nachweisbar.

Es handelte sich um einen Fall, bei dem häufige Ausfälle von Kammersystolen bestanden. Die Curven, welche jene Form des Kammeralternans zeigten, waren zur Zeit einer beträchtlichen Tachykardie (130 P in der Minute) aufgenommen, während welcher jede Vorhofsystole eine Kammersystole auslöste.

Die Verspätung der kleineren Systole der hier besprochenen Form des Kammeralternans kommt dadurch zu Stande, dass die Ueberleitung

---

1) Hinsichtlich der Grössenverhältnisse der alternirenden Systolen bei Herzalternans möge hier bemerkt sein, dass bei den im Institute vorgenommenen Versuchen am Säugethierherzen gelegentlich Variationen des Alternans beobachtet wurden, bei denen der Gipfelpunkt der die kleinere Pulswelle bedingenden Contraction höher zu liegen kam, als der Gipfelpunkt der die grosse Pulswelle liefernden Contraction, ferner wurden Alternantes beobachtet, bei denen es sich vor allem um ein Alterniren der Grösse der Diastole handelt. Auf diese Beobachtungen soll in einer späteren experimentellen Untersuchung über den Alternans näher eingegangen werden; wir haben dieselben hier nur in Hinblick auf zwei von Volhard veröffentlichte Figuren erwähnt. In Figur 1 der Volhard'schen Mittheilung entspricht der höhere Herzstoss der kleineren Pulswelle; in Figur 4 dieser Mittheilung ist eine Herzstosscurve abgebildet, an der das Alterniren der Grösse der Diastole auffällt. In welcher Beziehung diese in den Volhard'schen Curven zum Ausdruck kommenden Verhältnisse zu den hier erwähnten experimentellen Beobachtungen stehen, mag dahingestellt bleiben.

2) Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen. Diese Zeitschr. Bd. 2. Taf. V. Fig. 30.

der Erregung vom Vorhof auf die Kammer vor der kleineren Systole längere Zeit in Anspruch nimmt als vor der grösseren. Es besteht also bei dieser Form des Kammeralternans nicht nur ein Alterniren der Grösse der Kammercontraction, sondern auch ein Alterniren der Grösse der Ueberleitungszeit.

Im Hinblick darauf ist es besonders interessant, dass diese Form des Kammeralternans beim Menschen gerade in einem Falle beobachtet wurde, bei dem auch Ueberleitungsstörungen vorkamen.

So lange der Herzalternans beim Menschen noch nicht bekannt war, musste man zum Nachweis desselben die Aufnahme des Herzstosses als unerlässlich bezeichnen; jetzt, da man den Herzalternans beim Menschen einmal nachgewiesen hat, kann man an die Frage herantreten, ob man unter Umständen den Herzalternans beim Menschen ohne Aufnahme des Herzstosses diagnosticiren kann.

Volhard fasst das Ergebniss seiner Untersuchungen über Herzalternans und continuirliche Bigeminie des Menschen bezüglich des Arterienpulses folgendermaassen zusammen:

„Es giebt nur eine Form des Herzalternans, die mit verspäteter kleiner Welle. Tritt diese im normalen Intervall oder gar verfrüht auf, so handelt es sich um Pseudoalternans, vorgetäuscht durch Extrasystolen."

Wollte man diesen Satz verallgemeinern, so hiesse das: Bei jedem Herzalternans kommt es zu einer Verspätung der kleineren Pulswelle.

Volhard macht da selbst eine Einschränkung, indem er in der Anmerkung beifügt:

„Bei sehr geringer Grössendifferenz der Pulse ist auch natürlich beim echten Alternans das normale Intervall, d. h. das Fehlen der Pulsverspätung, möglich."

Wir stimmen insofern mit Volhard überein, als auch wir beim echten Herzalternans bei stark ausgesprochener Grössendifferenz der Pulse eine Nachzeitigkeit der kleineren Pulswelle beobachten konnten.

Wir müssen jedoch hervorheben, dass wir in vielen Fällen eine Extrapulsverspätung nicht nachweisen konnten, in denen das Alterniren der Pulsgrösse immer recht deutlich war.

Es kommt eben darauf an, wie weit man den Begriff „sehr geringe Grössendifferenz" fasst.

Jedenfalls kann man in jenen Fällen, in denen an der Arterienpulscurve ein Alterniren der Pulsgrösse ohne Rhythmusänderungen besteht, die Diagnose des Herzalternans ohne Herzstossaufnahme nicht stellen.

Es ergiebt sich nun die Frage, ob man die Diagnose des Herzalternans ohne Aufnahme des Herzstosses vielleicht in jenen Fällen machen kann, in denen eine Nachzeitigkeit der kleineren Pulswelle vorhanden ist.

Zur Beantwortung dieser Frage bedarf es der Feststellung, ob es bei continuirlichen Bigeminien zu der Erscheinung kommen kann, dass das Intervall zwischen der der Extrasystole vorangehende Pulswelle und der der Extrasystole entsprechenden Pulswelle länger ist als das zwischen dieser und der ihr folgenden Pulswelle.

Nach unseren bisher gewonnenen Erfahrungen könnte dies wohl nur

bei solchen continuirlichen Bigeminien vorkommen, welche durch eingeschobene Extrasystolen bedingt sind.

Continuirliche Bigeminien, welche durch eingeschobene Extrasystolen bedingt sind, sieht man z. B. in der Fig. 35 der Pan'schen Mittheilung „Ueber das Verhalten des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des menschlichen Herzens" und in den Curven 8 und 9 der Gerhardt'schen Mittheilung: Beitrag zur Lehre von den Extrasystolen. Im Anfange der zuletzt erwähnten Curve Gerhardt's kommt das besprochene zeitliche Verhalten des Auftretens der Pulse deutlich zum Ausdruck.

Zur Entscheidung der Frage, ob es sich in solchen Fällen um eine Bigeminie oder einen Alternans handelt, bedarf es wohl nicht der Aufnahme des Herzstosses, sondern der des Venenpulses.

Liegt in solchen Fälle eine besonders hohe Pulsfrequenz, z. B. 260 P. in der Min., vor (vgl. unten den Fall von Lommel), so spricht schon dieser Umstand gegen eine durch eingeschobene Extrasystolen bedingte Bigeminie, da nach den bis jetzt gemachten Beobachtungen es nur bei niedrigeren Frequenzen zum Auftreten eingeschobener Extrasystolen kommt.

Scheinbarer Vorhofalternans.

Volhard will auch einen Alternans der Vorhofsystolen nachgewiesen haben. Betrachtet man jedoch jene Figuren seiner Mittheilung (Fig. 1 u. 4), an denen ein Alterniren der Erhebungen der Venenpulscurve zum Ausdruck kommt, so sieht man, dass hier die nämlichen Verhältnisse vorliegen wie in der von uns mitgetheilten Fig. 3. Ich verweise daher hier auf die bei Besprechung dieser Figur gemachten Ausführungen. Ein Alterniren der Grösse der Vorhofsystolen ist auch an Volhard's Curven nicht nachzuweisen: die Vorhofwellen sind annähernd gleich hoch; das Alterniren der Erhebungen der Venenpulscurve kommt nur dadurch zu Stande, dass die Vorhofwellen einmal auf einem höheren, andermal auf einem niedrigeren Niveau anheben.

Combination von Herzalternans mit Extrasystolen.

Die Combination von Herzalternans mit Extrasystolen konnte auch Volhard in einem seiner beiden Fälle beobachten. Auch er erwähnt, dass die postextrasystolische Systole „ganz gleichgültig, ob ein grosser oder kleiner Schlag des Alternans voraus gegangen war", eine Vergrösserung erfuhr, und bringt Beispiele für die Verkürzung der Pulsverspätung nach der postextrasystolischen, so wie für die Verlängerung der Pulsverspätung nach der der postextrasystolischen Systole folgenden Systole. Weiter macht er gleichfalls darauf aufmerksam, „dass jedesmal nach einem Bigeminus die Alternirung besonders deutlich in Erscheinung tritt".

In meiner Mittheilung „Zur Erklärung der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole des Säugethierherzens"[1]) konnte ich zeigen, dass

1) Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther. 1906. Bd. III. S. 1.

man nach einer Extrasystole sowohl Verstärkung des Alternans, d. h. Zunahme des Grössenunterschiedes der alternirenden Systolen, als auch Abschwächung desselben, d. h. Abnahme dieses Grössenunterschiedes beobachten kann.

Es steht dies in einem gewissen Gegensatz mit der aus den bisher beobachteten klinischen Fällen gewonnenen Erfahrung, dass eine Extrasystole, wenn man von der auf S. 281 berichteten, mit einer dem Auftreten einer Extrasystole folgenden Frequenzänderung einhergehenden Ausnahme absieht, immer eine Verstärkung des Alternans zur Folge hat.

Ich konnte jedoch beim Thierexperiment die Abschwächung des Alternans nach einer Extrasystole nur dann beobachten, wenn die Extrasystole sehr vorzeitig war.

Berücksichtigt man den Grad der Vorzeitigkeit der Extrasystolen in den klinischen Fällen, so findet man, dass keine der Extrasystolen so vorzeitig ist, wie jene, nach denen man im Thierexperiment eine Abschwächung des Alternans beobachten konnte (vgl. Fig 10—12 meiner oben citirten Mitth.).

Es besteht also zwischen den klinischen und den experimentellen Erfahrungen über die Beeinflussung eines Alternans durch Extrasystolen kein Widerspruch.

Hinsichtlich seines ersten Falles äussert sich Volhard, „man hatte entschieden den Eindruck, dass der Alternans durch die gelegentlich auftretenden Extrasystolen unterhalten wurde". Wie er sich diese Beziehung zwischen Extrasystolen und Alternans vorstellt, führt er nicht aus.

Dass eine Extrasystole eine vorübergehende Verstärkung eines bestehenden Alternans bedingen kann, ist experimentell und klinisch nachgewiesen und es erscheint auf Grund dieser Thatsachen die Annahme erlaubt, dass eine Extrasystole bei latenter Alternansdisposition vorübergehend einen Alternans hervorrufen kann.

Nach unseren Erfahrungen klingt jedoch die verstärkende Wirkung der Extrasystole auf einen bestehenden Alternans in kurzer Zeit ab und es erscheint uns deshalb sehr fraglich, ob man einen Fall, in dem mit dem Verschwinden gelegentlicher Extrasystolen gleichfalls der Alternans verschwindet, dahin deuten darf, dass die Extrasystolen mit dem Alternans in einem ursächlichen Zusammenhang stehen[1]).

Beziehung der Frequenz zum Alternans.

Die in den hier mitgetheilten Fällen festgestellte Beziehung zwischen der Höhe der Herzfrequenz und der Erscheinung des Alternans war auch bei dem in meiner Mittheilung „Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen" veröffentlichten Falle von Herzalter-

1) Was den Volhard'schen Fall anbelangt, so erwähnt Volhard übrigens, dass der Alternans, sobald längere Zeit keine Extrasystolen auftraten, „nicht selten" (von uns gesperrt gedruckt) verschwunden war. Er bezieht sich hierbei auf Figur 4 seiner Mittheilung. In dem zweiten Abschnitte dieser Figur ist jedoch der Alternans nicht völlig verschwunden, sondern nur schwach ausgeprägt. Vielleicht handelt es sich in dem Volhard'schen Falle nur um eine Abschwächung des Alternans zu Zeiten, in denen keine Extrasystolen auftraten.

nans ausgesprochen und trat gelegentlich einer ambulatorischen Untersuchung in jüngster Zeit wieder sehr deutlich hervor.

Pat. hatte einen weiten Weg zur Klinik zu Fuss zurückgelegt, war ziemlich dyspnoisch, seine Pulsfrequenz betrug 110 P. in der Min. Pat. legte sich auf ein Bett nieder und es wurden Curven aufgenommen: die Aufnahme ergab einen deutlichen Herzalternans bei einer Pulsfrequenz von 130 Schlägen in der Min. Die im Verlaufe von etwa einer halben Stunde aufgenommenen Curven liessen ein allmähliches Abnehmen der Pulzfrequenz sowie ein allmähliches Abnehmen der Stärke des Alternans erkennen. Als die Pulsfrequenz 94 Schläge in der Min. betrug, war selbst an der Arterienpulscurve ein Alternans nicht mehr nachzuweisen.

Dieser Fall zeigte ferner, dass der Kammeralternans auch verschwand, wenn sich die Kammerschlagzahl allein bei gleichbleibender Vorhoffrequenz verminderte.

Folgte bei einer Vorhoffrequenz von 130 Schlägen in der Min. jeder Vorhofsystole eine Kammersystole, so bestand ein deutlicher Kammeralternans; kam es aber bei der nämlichen Vorhoffrequenz zu einem Ausfall jeder 2. Kammersystole, so dass nur eine Kammerfrequenz von 65 Schlägen in der Minute bestand, so war kein Kammeralternans vorhanden.

Wie in dem oben besprochenen Falle, so war auch in dem zweiten Volhard'schen Falle der Herzalternans nur bei hoher Frequenz nachzuweisen. Volhard bemerkt mit Bezug auf diesen Fall ausdrücklich, dass „es überhaupt nur durch künstliche Beschleunigung der Herzthätigkeit (Gehenlassen)" gelang, „den Alternans für kurze Zeit zu erzeugen".

A. Hoffmann[1]) beobachtete das Auftreten von Pulsus alternans in einem Falle von Herzjagen bei einer Frequenz von 204 P. in der Min., während ausserhalb des Anfalles bei einer Frequenz von 102 P. in der Min. kein Alternans bestand. Wie auf S. 287 schon erwähnt wurde, fehlt leider der Nachweis des Herzalternans durch die Herzstosscurve.

Lommel[2]) beobachtete das Auftreten von Pulsus alternans bei tachycardischen Anfällen eines Patienten, während welcher die Frequenz 240—260 P. in der Min. betrug.

Lommel hat zwar nicht den Herzstoss aufgenommen; immerhin darf man nach unserer Meinung sagen, dass es sich in seinem Fall kaum um eine Bigeminie handeln kann, da die kleinere Pulswelle nachzeitig kommt und gegen die Annahme von eingeschobenen Extrasystolen ausser verschiedenen anderen Momenten vor Allem die sehr hohe Frequenz spricht.

Nach seinen Angaben scheint der Alternans nicht während des ganzen Anfalles bestanden zu haben.

Vor nicht langer Zeit konnten wir einen Patienten (Insufficientia cum stenosi valv. mitralis) beobachten, dessen Arterienpulscurven bei einer Frequenz von 125 Schlägen in der Minute ein deutliches Alterniren der Pulsgrösse zeigte. An Curven, aus denen sich eine Frequenz

1) Neue Beobachtungen über Herzjagen. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1903. Bd. 78. S. 39.

2) Ueber anfallsweise auftretende Verdoppelung der Herzfrequenz. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 82. S. 495.

von 110 P in der Minute berechnen liess, war das Alterniren viel schwächer ausgeprägt, an Curven, die eine Pulsfrequenz von 68 zeigten, war ein Alternans nicht mehr nachzuweisen. Obwohl das Alterniren der Pulsgrösse bei diesem Pat. mit der grössten Wahrscheinlichkeit als Ausdruck eines Herzalternans aufzufassen ist, verzichten wir auf eine weitere Besprechung dieses Falles, da uns zum Nachweis des Herzalternans leider die Herzstosscurve fehlte.

Es entsteht nun die Frage, wie die von uns festgestellte Beziehung zwischen Höhe der Herzfrequenz und der Erscheinung des Alternans zu deuten sei.

So viel steht sicher, dass man die Frequenzerhöhung allein für das Auftreten eines Herzalternans nicht verantwortlich machen kann; denn man beobachtet ganz erhebliche Tachycardien ohne Auftreten eines Herzalternans, und man beobachtet Herzalternans bei ganz normaler Herzschlagzahl. Es ergiebt sich also, dass man in der Erhöhung der Herzfrequenz nur einen das Auftreten oder die Verstärkung eines Herzalternans fördernden Umstand erblicken darf. Man muss wohl immer ausser der Erhöhung der Herzfrequenz noch eine oder mehrere andere Ursachen für das Zustandekommen eines Herzalternans annehmen.

Mit dieser Anschauung steht auch nicht in Widerspruch, dass unter Umständen bei dem gleichen Falle bei gleich hoher Frequenz eine verschiedene Stärke des Alternans beobachtet werden kann.

Blutdruck.

In allen vier hier mitgetheilten Fällen bestand ein hoher Blutdruck, der mit der in diesen Fällen vorhandenen chronischen Nephritis im Zusammenhang stand. Bei drei dieser Fälle wurden zeitweise ganz besonders hohe Blutdruckwerthe gefunden: über 200 mm Hg.

Auch Volhard berichtet, dass bei seinem zweiten Falle, der gleichfalls eine chronische Nephritis zeigte, ein hoher Blutdruck (175 mm Hg Gärtner) vorhanden war. Wie hoch der Blutdruck in seinem ersten Falle war, bei dem keine Nephritis bestand, erwähnt er leider nicht.

Dass durchaus nicht etwa in allen Fällen von Herzalternans ein hoher Blutdruck besteht, beweist der in der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie mitgetheilte Fall, bei dem der Blutdruck stets, auch während des Bestehens der alternirenden Herzaction einen mittleren Werth, ca. 100 mm Hg aufwies.

Auch Mackenzie[1]) berücksichtigt das Verhalten des Blutdruckes bei Fällen, die nach seiner Meinung einen Pulsus alternans zeigen; leider fehlt in diesen Fällen der Nachweis der Herzalternans durch die Herzstosscurve. M. berichtet, dass er Alternans sowohl bei hohem wie bei niedrigem Blutdruck gesehen hat. In einem Falle, in dem ein besonders

1) J. Mackenzie, An inquiry into the cause of angina pectoris. Brit. med. Journal. 7. Oct. 1905. In dieser Mittheilung bringt Mackenzie die Angina pectoris in Beziehung zum Pulsus alternans. Wir können auf Grund unserer Beobachtungen nur sagen, dass wir typische Anfälle von Angina pectoris in keinem unserer Fälle gesehen haben.

hoher Blutdruck bestand (210 mm Hg, aufgenommen mit der Martinschen Modification des Apparates von Riva-Rocci), verschwand der Alternans, sobald der Blutdruck auf 170 mm Hg herabsank.

Welche Bedeutung der in unseren Fällen vorhandenen Blutdruckerhöhung hinsichtlich der Entstehung des Alternans zukommt, lässt sich vor der Hand nicht sicher sagen[1]).

Klinische Bedeutung des Herzalternans.

Die Erscheinung des Herzalternans wurde bisher fast nur bei schweren Erkrankungen beobachtet.

In unseren hier mitgetheilten Fällen handelte es sich um chronische Nephritiden mit hohem Blutdruck; zwei dieser Fälle starben.

Auch in dem zweiten Volhard'schen Falle lag eine chronische Nephritis mit hohem Blutdruck vor.

Der erste Volhard'sche Fall bot die Erscheinungen einer lange bestehenden, in jugendlichem Alter erworbenen Mitralstenose. Er starb 4 Wochen nach seiner Entlassung aus der Klinik.

Der von mir in der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie mitgetheilte Fall zeigte Erscheinungen von Herzschwäche bei den geringfügigsten Anlässen, dabei keine Zeichen eines Herzklappenfehlers. Die bei ihm beobachteten Herzunregelmässigkeiten waren Ueberleitungsstörungen.

In dem Lommel'schen Falle scheint allerdings keine schwere Erkrankung vorgelegen zu sein. Der Alternans trat hier jedoch nur zur Zeit hochgradiger Tachycardien (240—260 P. in der Minute) und allem Anschein nach nur zeitweise auf.

Weitere Beobachtungen müssen zeigen, ob dem Auftreten eines Herzalternans bei so hoher Frequenz des Herzschlages vielleicht eine geringere Bedeutung beizumessen ist. Vorausgesetzt, dass es sich bei A. Hoffmann um einen Herzalternans handelt, würde der vor ihm beschriebene Fall von Pulsus alternans dafür sprechen.

Auch bei A. Hoffmann handelte es sich um ein Alterniren der Pulsgrösse, das nur zur Zeit einer bedeutenden Tachycardie auftrat. Die Untersuchung des Pat. ergab keine Symptome einer schwereren Erkrankung.

Die continuirliche Bigeminie ist an und für sich nicht das Symptom einer schwereren Erkrankung.

Volhard beobachtete sie bei einem Studenten mit starken nervösen Herzbeschwerden ohne objective Veränderungen am Herzen; wir sahen sie bei einer Patientin, deren Beschwerden wohl ausschliesslich hysterischer Natur sein dürften.

So ist es, wie schon Volhard bemerkt, auch in practischer Hinsicht von Interesse, zu entscheiden, ob das Alterniren der Pulsgrösse in einem bestimmten Falle durch einen Herzalternans oder durch eine continuirliche Bigeminie bedingt ist.

---

1) Dass Erhöhung des Blutdrucks zu jenen Bedingungen gehört, unter denen es beim Säugethierexperiment zu einem Alternans kommen kann, ist uns aus den im Institut gemachten Erfahrungen bekannt.

Zusammenfassung.

In vier Fällen konnte der Nachweis eines Herzalternans erbracht werden.

Aus den Herzstosscurven ergab sich, dass in allen hier mitgetheilten Fällen nur jene Form des Kammeralternans nachgewiesen werden konnte, bei der keine Nachzeitigkeit der kleineren Kammersystole vorliegt.

Bei dem dem Kammeralternans entsprechenden Pulsus alternans trat die kleinere Pulswelle sowohl rechtzeitig als auch nachzeitig auf.

Je deutlicher die Nachzeitigkeit der kleineren Pulswelle war, desto ausgesprochener pflegte der Grössenunterschied der alternirenden Pulswellen zu sein.

Ein Vorhofalternans liess sich in keinem der Fälle, obzwar in zwei derselben ein Alterniren der Grösse der Erhebungen an der Venenpulscurve bestand, nachweisen.

In allen Fällen waren ausser dem Herzalternans noch extrasystolische Unregelmässigkeiten nachzuweisen.

Die postextrasystolische Systole war, unabhängig davon, ob sie nach der grösseren oder kleineren Contraction des Alternans auftrat, wie gewöhnlich vergrössert.

Nach einer Extrasystole trat regelmässig eine vorübergehende Verstärkung des Alternans auf.

Erhöhung der Herzfrequenz stellte einen das Auftreten eines Alternans oder die Verstärkung eines bestehenden Alternans fördernden Umstand dar.

In allen vier Fällen handelte es sich um chronische Nephritiden mit hohem Blutdruck.

Erklärung der Curven auf Tafel VIII.

Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeit ist immer in Fünftelsecunden angegeben.

J = Jugularpuls. a = Vorhofwelle, c = Carotiswelle.
Cb = Cubitalpuls.
H = Herzstoss.

Fig. 1. (Pat. M. N.) Alternans an der Herzstoss- und Arterienpulscurve ausgeprägt. Nachzeitigkeit der kleineren Pulswelle nicht nachweisbar. Extrasystolen. P 79.

Fig. 2. (Pat. M. N.) Alterniren der Erhebungen an der Venenpulscurve, dadurch bedingt, dass der Carotisalternans in der Venenpulscurve zum Ausdruck kommt. P. 79.

Fig. 3. (Pat. M. N.) Alterniren der Erhebungen an der Venenpulscurve, dadurch bedingt, dass die Vorhofswellen von einem verschieden hohen Niveau sich erheben. P. 100.

Fig. 4. (Pat. M. N.) Die Nachzeitigkeit der kleineren Pulswelle ist deutlich ausgeprägt. P. 100. (Athemstillstand.)

Fig. 5. (Pat. F. Z.) Alterniren der Erhebungen an der Venenpulscurve, dadurch bedingt, dass die Carotis alternans in der Venenpulscurve zum Ausdruck kommt. P. 100.

Fig. 6. (Pat. A. K.) Der Alternans ist am Herzstoss besonders deutlich. P. 100.
Fig. 7. (Pat. A. K.) Verlängerung der der Extraperiode folgenden Pulsperiode. P. 94.
Fig. 8. (Pat. A. K.) Zahlreiche Extrasystolen während des Alternans. P. 86.
Fig. 9. (Pat. A. R.) Sehr unregelmässiger Arterienpuls, bedingt durch eine Combination von Herzalternans mit Extrasystolen. (Bei Athmung aufgenommen.)
Fig. 10. (Pat. A. R.) Die alternirenden Systolen unterscheiden sich durch die Form des Cardiogramms. Extrasystolen. P. 100.
Fig. 11. (Pat. A. R.) Verstärkung des Alternans der Arterienpulscurve nach einer Extrasystole. P. 88. (Athemstillstand.)
Fig. 12. (Pat. F. R.) Scheinbarer Alternans an einer während der Athmung aufgenommenen Arterienpulscurve. R = Respiration; I = Inspiration; E = Exspiration.

XX.

Aus dem sero-therapeutischen Institut in Wien.

Ueber die Bedeutung der Lipoide für die antihämolytische Wirkung des Serums.

Von

Michael von Eisler.

I.

Durch die fast gleichzeitig erschienenen Arbeiten von Overton (1) und H. Meyer (2) über die Theorie der Narkose wurde die Aufmerksamkeit auf die lipoiden Bestandtheile der Zellen gelenkt.

Seitdem nun Ransom (3) in einer im Laboratorium von H. Meyer ausgeführten Arbeit gefunden hatte, dass derjenige Körper des normalen Serums, welcher die rothen Blutkörperchen vor der lösenden Wirkung des Saponins schützt, ätherlöslich ist resp. diesen Schutzstoff mit dem Cholesterin identificirt hatte und so zum ersten Male einen seiner chemischen Natur nach wohl charakterisirten Antikörper dargestellt hatte, sind eine Reihe von Arbeiten erschienen, die sich mit den Lipoiden und ihrer Wirkung bei der Hämolyse beschäftigen.

So führte Noguchi (4) die schützende Wirkung von Serum und Milch gegenüber der Hämolyse durch Solanin, Saponin, Agaricin und Tetanolysin auf den Cholesteringehalt dieser Flüssigkeiten zurück.

P. Th. Müller (5) fand nach Fällung des Pferdeserums mit Alkohol in dem alkoholischen Extract einen das Tetanolysin stark hemmenden Körper, während der in NaCl aufgenommene Eiweissniederschlag nach seiner Angabe keine schützende Wirkung mehr besass.

Einen alkohollöslichen, das Tetanolysin hemmenden Körper fand auch H. Sachs (6); dagegen konnte er für das Staphylolysin durch Behandlung des Serums mit Alkohol keinen Antikörper erhalten.

Ferner haben Detre und Sellei (7) sowohl bei der Hämolyse durch Sublimat als bei der durch das Tetanustoxin eine Schutzwirkung durch die Lipoide des Serums constatiren können.

Ausser durch die Lipoide des Serums gelingt es, wie Landsteiner und ich (8) zeigen konnten, auch durch Petroläther und Aethyläther-Extracte aus rothen Blutkörperchen sowohl die Hämolyse durch Serum als auch durch Tetanolysin zu hemmen resp. aufzuheben.

Durch Herstellung künstlicher Membranen aus Cholesterin-Lecithingemischen gelang es Pascuchi (9), Hemmung der Hämolyse durch

verschiedene Gifte, als Solanin, Saponin, Tetanolysin, Cobragift zu erzielen, und zwar wuchs die Schutzkraft dieser Membranen mit deren Cholesteringehalt.

Da nun, wie zuerst Kraus und Clairmont (10) ausführlich zeigten, normale Sera eine ganz bedeutende antihämolytische Wirksamkeit gegen die verschiedensten Bakterienhämolysine besitzen, schien es mir von besonderem Interesse, zu untersuchen, worauf diese antihämolytische Wirksamkeit des Serums zurückzuführen sei, ob es sich dabei wirklich nur um die Lipoide des Serums handle, wie von Detre und Sellei behauptet wurde, oder ob nicht auch wirklichen Antikörpern gleichzustellende Substanzen, nämlich Eiweisskörper, bei dieser Wirkung betheiligt wären. Diese letztere Annahme schien mir schon wegen der Specifität resp. Vielheit der normalen Antihämolysine, welche von verschiedenen Autoren [Kraus und Clairmont (11), Neisser (12), Sachs (13)] durch Versuche nachgewiesen wurde, sehr wahrscheinlich, eine Thatsache, die sich mit der Annahme einer reinen Lipoidwirkung absolut nicht in Einklang bringen lässt.

Vor einiger Zeit veröffentlichte Untersuchungen (14), in denen es mir gelungen war, durch Extraction des Serums mit Alkohol oder Aether eine das Tetanolysin hemmende Substanz zu gewinnen, welche sich jedoch gegen das Lysin des Staphylococcus und des Vibrio Nasik unwirksam erwies, liessen bereits auch beim Tetanolysin auf das Vorhandensein eines eiweissartigen Antihämolysins schliessen.

Im Verlaufe derartiger Untersuchungen, durch die es gelang, eine alkohol- resp. ätherlösliche Substanz zu finden, welche sich so vielen Blutgiften gegenüber als Schutzkörper erwies, kam man vielleicht dazu, die Bedeutung dieses Körpers zu überschätzen bezw. ihn als alleinige Ursache der Schutzwirkung des Serums anzusehen. Wenn nun auch diese Annahme für eine Reihe von Blutgiften, als deren Repräsentant in meinen Versuchen das Saponin gewählt wurde, zutrifft, kann dieselbe doch keine so allgemeine Giltigkeit beanspruchen. Denn ganz abgesehen vom Staphylolysin, für welches im Serum überhaupt keine fettartigen schützenden Körper existiren, ist auch die antitetanolytische Wirkung des Serums, obwohl daraus gewonnene Alkohol- oder Aetherextracte schützen, doch auf einen Eiweisskörper zurückzuführen. Das im Serum vorhandene Lipoid (Cholesterin) scheint bei dessen Schutzwirkung in diesem Falle gar keine oder nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, die Schutzwirkung des Serums beruht vielmehr auch beim Tetanolysin auf eine den andern Antikörpern gleichzustellende Substanz und nicht auf einem Lipoid.

Dieser das Blutgift des Tetanusbacillus hemmende Körper verhält sich, wie in den folgenden Versuchen gezeigt wird, ganz analog den übrigen bekannten Antikörpern, und nur durch diesen Befund findet die Specifität dieser Wirkung eine ungezwungene Erklärung, während die von den Lipoiden resp. dem Cholesterin des Serums ausgeübte Wirkung jeder Specifität entbehrt; es ist ja wohl auch nicht gut denkbar, dass die Specifität durch einen verhältnismässig so einfach gebauten Körper wie das Cholesterin bedingt wäre.

Durch die interessante Arbeit von Hausmann (15), von der noch die Rede sein soll, wurde übrigens nachgewiesen, dass die Cholesterine verschiedenster Herkunft, auch pflanzlichen Ursprungs, sich in ihrer hemmenden Wirkung gegen Saponin nicht wesentlich unterscheiden. Ferner liesse sich durch die Annahme eines fettartigen Antitetanolysins auch nicht die oft ziemlich bedeutende Differenz in der Wirkung der Sera verschiedener Thierarten und selbst einzelner Sera derselben Thierart erklären, da ja der Cholesteringehalt der Sera nur geringen Schwankungen unterliegt. So fand z. B. Abderhalden (16) bei seinen Analysen verschiedener normaler Pferdesera sowohl für das Cholesterin als auch für die übrigen Lipoide des Serums Werthe, die ungefähr um das Doppelte schwankten, die hemmende Wirkung war jedoch zuweilen um den hundertfachen Werth verschieden, indem ich normale Pferdesera fand, die das Tetanolysin erst in Mengen von 0,5—0,1 ccm hemmten, während andere noch in Mengen von 0,001 ccm zu schützen im Stande waren. Diese Ueberlegungen führen also zu der schon oben ausgesprochenen Annahme eines eiweissartigen Antitetanolysins, zu deren Stütze die folgenden Versuche dienen mögen.

II. Wirkung der verschiedenen Eiweisskörper des Serums.

Aus normalem Pferdeserum, das sowohl das Tetanolysin als auch das Staphylolysin hemmt, wurde das Globulin mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung gefällt, der Niederschlag gut abgepresst und in der dem Serum entsprechenden Menge Aqua dest. gelöst. Aus dem Filtrate der ersten Fällung wurde durch Eintragung von festem

Tabelle I.

Menge des Giftes	Menge der Zusätze	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
„	0,1 ccm Serum	„	ungelöst
„	0,05 „ „	„	„
„	0,01 „ „	„	fast gelöst
„	0,1 „ Globulin	„	ungelöst
„	0,05 „ „	„	„
„	0,01 „ „	„	fast gelöst
„	1,0 „ Albumin	„	gelöst
„	0,5 „ „	„	„
„	0,1 „ „	„	„
Staphylolysin 0,005 ccm	0	0,5 ccm	gelöst
„	0,05 ccm Serum	„	ungelöst
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,001 „ „	„	theilw. gelöst
„	0,05 „ Globulin	„	ungelöst
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,001 „ „	„	theilw. gelöst
„	1,0 „ Albumin	„	gelöst
„	0,5 „ „	„	„
„	0,1 „ „	„	„

Ammonsulfat bis zur vollständigen Sättigung das Albumin gewonnen und mit diesem Niederschlag in derselben Weise wie mit dem Globulin verfahren. Die beiden so gewonnenen Eiweissfractionen des Serums wurden nun auf Hemmung des Staphylo- und Tetanolysins geprüft. Die Versuchsanordnung war dabei dieselbe, wie sie bereits in früheren Untersuchungen angewendet worden war, d. h. die lösende Dosis des Giftes wurde mit dem Serum resp. den beiden Eiweissfractionen 20 bis 30 Minuten im Brutofen digerirt, hierauf erfolgte der Zusatz der Blutaufschwemmung. Abgelesen wurde jedes Mal nach zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank (Tab. I).

Sowohl beim Tetanolysin als auch beim Staphylolysin wirkte also das Globulin ebenso stark hemmend wie das Serum, das Albumin hingegen war beiden Giften gegenüber unwirksam.

III. Einwirkung von Fermenten auf das Globulin.

Die weiteren Versuche wurden nun mit der so ausgewertheten Globulinlösung, die ja die volle Wirksamkeit des Serums besass, ausgeführt. Je 10 ccm dieser Lösung wurden mit dem gleichen Volumen einer $^1/_4$-Normal-Salzsäure und der entsprechenden Pepsinmenge, ferner mit dem gleichen Volumen einer 0,8 proc. Sodalösung und Trypsin, eine dritte Probe mit dem gleichen Volumen 0,8 proc. Sodalösung und Steapsin Grübler versetzt. Alle drei so beschickten Röhrchen wurden hierauf in den Brutschrank gestellt. Nach verschiedenen Zeiten, 1, 4, 7 und 24 Stunden, wurden den Röhrchen Proben entnommen, neutralisirt und dann auf Hemmung der Hämolyse geprüft.

Aus dem in Tabelle II und III wiedergegebenen Versuche ergiebt sich, dass schon nach kurzer Einwirkung der Pepsin-Salzsäure sowohl das Antitetano- als auch das Antistaphylolysin stark geschädigt, nach etwas längerer Einwirkung so gut wie vollständig verschwunden war, und zwar ging diese Abschwächung parallel mit der Abnahme des coagulablen Eiweisses in der Globulinlösung. Bei den mit Trypsin versetzten Proben war infolge der schweren Angreifbarkeit des Globulins durch Trypsin keine Abnahme des coagulablen Eiweisses und dementsprechend auch keine Einbusse der antihämolytischen Wirkung zu constatiren. Selbst nach 48 stündiger Einwirkung des Trypsins war die schützende Wirkung des Globulins vollkommen erhalten geblieben. Auch mit Steapsin wurden Proben nach 2, 5, 8 und selbst 18 tägiger Einwirkung untersucht, ohne dass die hemmende Wirkung der Globulinlösung im Geringsten abgenommen hätte. Die fettspaltende Wirkung des Steapsins wurde an Proben mit Milch festgestellt, die mit Lakmustinctur gefärbt durch Rothwerden das Vorhandensein freier Fettsäuren anzeigten. Dementsprechend zeigte sich auch, dass die früher alkalisch reagirenden Proben des Globulins nach einiger Zeit neutral, später sogar sauer reagirten.

Selbstverständlich kann eine Bakterienentwicklung ausgeschlossen werden, da die Globulinlösungen carbolisirt waren. Wurde Globulin statt bei alkalischer bei neutraler Reaction der Einwirkung des Steapsins ausgesetzt, so wurde das gleiche Resultat erhalten.

Tabelle II.

Menge des Giftes	Menge des mit Fermenten behandelten Globulins	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,5 ccm Pepsin 1 Std.	"	theilw. gelöst
"	0,1 " "	"	gelöst
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Pepsin 4 Std.	"	fast gelöst
"	0,1 " "	"	gelöst
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Pepsin 7 Std.	"	fast gelöst
"	0,1 " "	"	gelöst
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Pepsin 24 Std.	"	fast gelöst
"	0,1 " "	"	gelöst
"	0,05 " "	"	"
Tetanolysin 0,0015 g	0,5 ccm Trypsin 1 Std.	0,5 ccm	ungelöst
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Trypsin 4 Std.	"	"
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Trypsin 7 Std.	"	"
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Trypsin 24 Std.	"	"
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"
Tetanolysin 0,0015 g	0,5 ccm Steapsin 1 Std.	0,5 ccm	ungelöst
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Steapsin 4 Std.	"	"
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Steapsin 7 Std.	"	"
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"
"	0,5 " Steapsin 24 Std.	"	"
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"

Ein fast ebenso starker Verlust des Antihämolysins wie bei der Pepsinsalzsäure-Verdauung trat übrigens auch schon dann ein, wenn das Globulin bloss mit $^1/_4$-Normalsalzsäure allein versetzt und in den Brutschrank eingestellt wurde. Nach einstündiger Einwirkung der Säure bei 36° hatte das Globulin ein milchiges Aussehen angenommen, d. h. es hatte sich Acidalbumin gebildet, und die schützende Wirkung war fast verloren gegangen (Tab. IV).

Alkali allein hatte nicht diese schädigende Wirkung auf das Globulin, denn Proben, die mit dem gleichen Volumen 0,8 proc. Sodalösung versetzt fünf Stunden im Brutschrank gehalten wurden, hemmten sowohl Tetano- als auch Staphylolysin noch genau so stark wie vorher (Tab. V).

Tabelle III.

Menge des Giftes	Menge des mit Fermenten behandelten Globulins	5 pCt. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Staphylolysin 0,005 ccm	0	0,5 ccm	gelöst
„	0,05 ccm Pepsin 1 Std.	„	ungelöst
„	0,001 „ „	„	gelöst
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Pepsin 4 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Pepsin 7 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Pepsin 24 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
Staphylolysin 0,005 ccm	0,05 ccm Trypsin 1 Std.	0,5 ccm	ungelöst
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Trypsin 4 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Trypsin 7 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Trypsin 24 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	theilw. gelöst
Staphylolysin 0,005 ccm	0,05 ccm Steapsin 1 Std.	0,5 ccm	ungelöst
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Steapsin 4 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Steapsin 7 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„
„	0,05 „ Steapsin 24 Std.	„	„
„	0,01 „ „	„	„
„	0,005 „ „	„	„

Anmerkung: Pepsin, Trypsin, Steapsin, 1 Std., 4 Std., 7 Std., 24 Std. bedeutet die Zeit der Einwirkung der betreffenden Fermente auf das Globulin.

Aus diesen Versuchen geht also der innige Zusammenhang nicht nur des Antistaphylolysins, was ja bereits nach meinen früheren Untersuchungen zu erwarten war, sondern auch des Antitetanolysins mit dem Globulin hervor, da ja durch Abbau und Veränderung des Eiweisses auch die antihämolytische Wirkung zerstört wird.

Für die Eiweissnatur dieser Antikörper spricht ausser den bereits angeführten Versuchen auch ihr Verhalten gegenüber höheren Temperaturen; beim Erhitzen des Globulins auf 70° C geht die hemmende Wirkung beinahe um das 10 fache des früheren Werthes zurück.

Tabelle IV.

Menge des Giftes	Menge des Salzsäure-Globulin	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,5 ccm	"	Spur gelöst
"	0,1 "	"	gelöst
"	0,05 "	"	"
Staphylolysin 0,005 ccm	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,1 ccm	"	ungelöst
"	0,05 "	"	theilw. gelöst
"	0,01 "	"	gelöst

Tabelle V.

Menge des Giftes	Menge des Alkali-Globulin	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,5 ccm	"	ungelöst
"	0,1 "	"	"
"	0,05 "	"	"
Staphylolysin 0,005 ccm	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,05 ccm	"	ungelöst
"	0,01 "	"	"
"	0,005 "	"	"

III. Ueber Alkohol und ätherlösliche antitetanolytische Substanzen des Serums.

Complicirt wurden die eben angeführten Verhältnisse für das Tetanolysin jedoch durch den Umstand, dass es gelingt sowohl mit Alkohol als auch Aether aus dem Serum Antitetanolysin zu extrahiren. Aber nicht nur aus dem Serum sondern auch aus dem Globulin lässt sich diese hemmende Substanz extrahiren.

Von besonderem Interesse dürfte es aber sein, dass man sogar aus dem Albumin, das an und für sich gar nicht hemmt, durch Behandlung mit Aether einen schützenden Körper gewinnen kann. Daraus scheint mir hervorzugehen, dass es an der schützenden Wirkung desselben unbetheiligt ist. Dafür spricht auch vor Allem der Versuch, dass das mit Aether vollständig extrahirte Serum oder Globulin nichts von seiner antitetanolytischen Wirksamkeit verloren hat (Tab. VI).

Dass dieser Verlust des Antitetanolysins, wie er nach Behandlung des Globulins mit Salzsäure oder Pepsinsalzsäure eintritt nicht etwa auf einer Veränderung des Cholesterins, z. B. Umwandlung des Cholesterins in das nicht mehr hemmende Cholesterylchlorid beruht, dagegen sprechen zu diesem Zwecke angestellte Controlversuche. Eine Lösung von Cholesterin in Methylalkohol, die ca. 0,001 g im ccm enthält, wurde mit 19 ccm NaCl-Lösung verdünnt. Von dieser Lösung wurden entsprechende Mengen

mit dem gleichen Volumen physiologischer Kochsalzlösung, oder mit $^{1}/_{4}$ Normal-Salzsäure, oder endlich mit $^{1}/_{4}$ Normal-Salzsäure + Pepsin versetzt und 4 und 15 Stunden lang in den Brutschrank gestellt. Auch nach dieser Zeit war die Hemmung der mit Salzsäure und Pepsinsalzsäure versetzen Proben, die natürlich vor dem Versuche wieder neutralisirt wurden, genau so stark wie die durch die Controlprobe mit Kochsalzlösung (Tab. VII).

Tabelle VI.

Menge des Giftes	Menge der Zusätze	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,1 ccm Serum	"	ungelöst
"	0,05 " "	"	"
"	0,01 " "	"	fast gelöst
"	0,1 " Serum extrahirt	"	ungelöst
"	0,05 " " "	"	"
"	0,01 " " "	"	fast gelöst
Tetanolysin 0,0015 g	0,1 ccm Globulin	0,5 ccm	ungelöst
"	0,05 " "	"	"
"	0,01 " "	"	theilw. gelöst
"	0,1 " Globulin extrahirt	"	ungelöst
"	0,05 " " "	"	"
"	0,01 " " "	"	fast gelöst

Tabelle VII.

Menge des Giftes	Menge der Cholesterinlösung	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,5 ccm Cholest. + NaCl	"	ungelöst
"	0,3 " " + "	"	"
"	0,5 " Cholest. + HCl	"	"
"	0,3 " " + "	"	"
"	0,5 " Chol. + Pepsin + HCl	"	"
"	0,3 " " + " + "	"	"

IV. Mechanismus der Saponinwirkung.

Wie aus den eben angeführten Versuchen hervorgeht, beruht die antitetanolytische Wirksamkeit des normalen Pferdeserums nicht auf dessen Cholesteringehalt; dagegen führten ähnliche mit Saponin angestellte Versuche zu dem Schlusse, dass die schützende Wirkung des Pferdeserums gegen Saponin in der That nur auf dessen Cholesteringehalt zurückzuführen sei.

Schon Ransom fand in seiner bereits erwähnten Arbeit über das Saponin, dass das hemmende Serum nach vollständiger Extraction mit Aether seine Schutzkraft verloren hatte, was eben darauf zurückzuführen ist, dass das Cholesterin entfernt ist.

Meine eigenen Versuche mit Saponin, denen parallele Versuche mit Tetanolysin zum Vergleiche gegenüber gestellt wurden, ergaben ausser einer Bestätigung der Resultate von Ransom interessante Unterschiede gegenüber der antitetanolytischen Wirksamkeit des Serums.

Zu den Versuchen wurde das Saponin. album purissimum von Merck verwendet, und zwar eine mit Kochsalz hergestellte Lösung, die 0,000005 g Saponin im ccm enthielt. Von dieser Lösung wurde immer 1 ccm zur Hämolyse von 0,5 ccm gewaschenen Kaninchenblutes verwendet. Nachdem die hemmende Wirkung eines normalen Pferdeserums gegen Saponin und Tetanolysin festgestellt war, wurde aus diesem Serum das Globulin und Albumin durch Fällung mit Ammonsulfatlösung gewonnen und die beiden Eiweissniederschläge in einer dem Serum entsprechenden Menge Kochsalzlösung aufgenommen. Das Albumin und Globulin wurden hierauf auf Hemmung gegen die beiden Blutgifte geprüft.

Tabelle VIII.

Menge des Giftes	Menge der Zusätze	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,05 ccm Serum	"	ungelöst
"	0,01 " "	"	"
"	0,005 " "	"	"
"	0,001 " "	"	theilw. gelöst
"	0,05 " Globulin	"	ungelöst
"	0,01 " "	"	"
"	0,005 " "	"	"
"	0,001 " "	"	fast gelöst
"	0,5 " Albumin	"	gelöst
"	0,1 " "	"	"
Saponin 0,000005 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,05 ccm Serum	"	ungelöst
"	0,01 " "	"	Spur gelöst
"	0,005 " "	"	gelöst
"	0,1 " Globulin	"	ungelöst
"	0,05 " "	"	theilw. gelöst
"	0,01 " "	"	gelöst
"	0,1 " Albumin	"	ungelöst
"	0,05 " "	"	theilw. gelöst
"	0,01 " "	"	gelöst

Es zeigt sich, dass beim Tetanolysin, wie bereits ausgeführt wurde, die Gesammthemmung des Serums an die Globulinfraction gebunden ist, das Albumin aber ganz unwirksam ist, während beim Saponin nicht nur das Globulin sondern auch das Albumin und zwar beide gleich stark hemmend wirkten. Die Hemmung jeder einzelnen Fraction war schwächer als die des Vollserums und zwar circa um die Hälfte, so dass aus der Addition der Wirkung der beiden Fractionen die Hemmung des Serums resultirt.

Das aus dem Serum gewonnene Globulin wurde wieder mit Salzsäure allein und mit Pepsin-Salzsäure behandelt. Wie zu erwarten war,

wurde die hemmende Wirkung des Globulins für das Tetanolysin aufgehoben, für das Saponin jedoch nicht beeinträchtigt.

Tabelle IX.

Menge des Giftes	Menge der Zusätze	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,5 ccm Globulin + HCl	"	fast gelöst
"	0,1 " " + "	"	gelöst
"	0,5 " Globul. + Peps. + HCl	"	"
"	0,1 " " + " + "	"	"
Saponin 0,000005 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,1 ccm Globulin + HCl	"	ungelöst
"	0,05 " " + "	"	fast gelöst
"	0,1 " Globul. + Peps. + HCl	"	ungelöst
"	0,05 " " + " + "	"	fast gelöst

Sowohl das Serum als auch das Globulin wurden solange mit Aether extrahirt, als noch ein hemmender Körper in den Aether überging. Nach dieser Extraction wurde das Serum und Globulin wieder auf Hemmung geprüft. Die Wirkung für das Tetanusgift war erhalten geblieben, die für das Saponin verloren gegangen.

Tabelle X.

Menge des Giftes	Menge der Zusätze	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,05 ccm Serum extrah.	"	ungelöst
"	0,01 " "	"	"
"	0,005 " "	"	"
"	0,001 " "	"	fast gelöst
"	0,05 " Globulin extrah.	"	ungelöst
"	0,01 " "	"	"
"	0,005 " "	"	"
"	0,001 " "	"	fast gelöst
Saponin 0,000005 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,5 ccm Serum extrah.	"	"
"	0,2 " "	"	"
"	0,1 " "	"	"
"	0,5 " Globulin extrah.	"	"
"	0,2 " "	"	"
"	0,1 " "	"	"

Ausser mit Aether wurde das Serum mit Alkohol extrahirt, d. h. es wurde das Serum mit der 4 fachen Menge absoluten Alkohols gefällt, rasch filtrirt, und der Eiweissniederschlag in der dem Serum entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Auch hier zeigt sich derselbe Unterschied zwischen Saponin und Tetanolysin wie in den früheren Versuchen. Im Gegensatze zu der Angabe von P. Th. Müller (17),

der behauptet, dass das Serumeiweiss nach der Extraction mit Alkohol kein Antitetanolysin mehr enthalte, konnte ich feststellen, dass das Serumeiweiss auch nach der Extraction mit Alkohol so gut wie nichts von seiner antitetanolytischen Wirksamkeit verloren hatte, während dessen Schutzkraft gegen das Saponin fast vollständig aufgehoben war.

Tabelle XI.

Menge des Giftes	Menge der Zusätze	5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,005 ccm Serum	"	ungelöst
"	0,001 " "	"	fast gelöst
"	0,005 " Eiweiss extrahirt	"	ungelöst
"	0,001 " " "	"	fast gelöst
Saponin 0,000005 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,05 ccm Serum	"	ungelöst
"	0,01 " "	"	Spur gelöst
"	0,5 " Eiweiss extrahirt	"	fast gelöst
"	0,1 " " "	"	gelöst

Das alkoholische Filtrat nach dieser Fällung des Serums hemmte sowohl das Tetanolysin, wie bereits P. Th. Müller festgestellt hatte, als auch das Saponin.

Noch eine Beobachtung, die für den principiellen Unterschied zwischen Saponin- und Tetanolysin-Hemmung zeugt, möchte ich anführen. Bei der Untersuchung verschiedener normaler Pferdesera zeigten sich, wie schon erwähnt, sehr bedeutende Differenzen in deren Antitetanolysingehalt. Beim Saponin jedoch war bei den untersuchten Seris die Hemmungsgrenze fast constant, entsprechend den geringen Schwankungen des Cholesteringehaltes.

V. Ueber die Bindungsarten des Tetanolysins.

Die Bindung des Tetanolysins an seinen specifischen Antikörper und an das Cholesterin findet sehr rasch statt. Schon nach ca. 15 Minuten langem Aufenthalt eines solchen Gemisches im Brutschrank ist das Gift für rothe Blutkörperchen neutralisirt.

Die Art der Bindung zwischen Tetanolysin und Cholesterin scheint dieselbe zu sein, wie die zwischen Saponin und Cholesterin. Denn ebenso wie es Madsen und Noguchi (18) gelungen ist, die Verbindung Cholesterin-Saponin durch Chloroform zu sprengen, ist es mir beim Tetanusgift ebenfalls möglich gewesen, das durch Cholesterin neutralisirte Tetanolysin durch Schütteln mit Chloroform wieder frei zu machen. Entsprechend der äusserst labilen Natur des Tetanolysins gelingen diese Versuche nur bei Beobachtung ganz bestimmter Bedingungen. Das blutlösende Gift wurde in diesen Versuchen mit einer entsprechenden Menge Cholesterin 20 Minuten im Brutschrank digerirt. Nach dieser Zeit wurde dem Gemische immer eine Probe entnommen und mit Blut versetzt, um

die erfolgte Neutralisation des Gemisches festzustellen. Das Gemisch Cholesterin-Tetanolysin wurde ganz kurze Zeit mit Chloroform geschüttelt — wenn man zu lange schüttelt, so geht die lösende Fähigkeit des Tetanusgiftes verloren — die über dem Chloroform stehende Flüssigkeit filtrirt und dann noch zur ganz sicheren Vertreibung eventueller Spuren von Chloroform eine Zeit im Brutschrank gehalten. Erst dann wurde die Blutaufschwemmung zugesetzt. Bei solchen Versuchen gelang es zuweilen, das an Cholesterin gebundene Tetanolysin fast vollständig wieder frei zu machen, indem ein solches mit Chloroform geschütteltes Gemisch fast ebenso rasch die Blutkörperchen löste wie eine gleich starke reine Tetanolysinlösung.

In der früher citirten Arbeit von Madsen und Noguchi über die Bindung des Cholesterin-Saponins stellen diese Autoren eine Formel auf, nach der sie die Verbindung Cholesterin-Saponin als eine dissociable auffassen.

Die Trennung des Saponins aus seiner Verbindung mit Cholesterin nahmen sie in der Weise vor, dass sie eine auf Blutkörperchen inactive Mischung von Cholesterin-Saponin zur Trockene eindampften. Bei Behandlung des Trockenrückstandes mit Chloroform kann man das Cholesterin ausziehen. Der chloroformunlösliche Rückstand giebt mit NaCl eine klare Lösung mit hämolytischer Eigenschaft. Auf Grund dieses Versuches und des Umstandes, dass man bei Behandlung eines für Blutkörperchen inactiven Cholesterin-Saponingemisches mit Salzsäure Zucker abspalten kann, sowie aus dem reinen Saponin, schliessen sie, dass das Saponin bei der Verbindung mit Cholesterin keine tiefergreifende Veränderung erleidet. Da es mir nun auch gelungen ist, das so empfindliche Tetanolysin aus einem in Bezug auf Blutkörperchen unwirksamen Cholesteringemisch wieder zu gewinnen, dürfte auch für diese Verbindung der Schluss berechtigt sein, dass es sich um eine lockere Bindung, vielleicht bloss um eine Adsorption handelt.

Versuche, welche angestellt wurden, um einen eventuellen Unterschied in dem Bindungsvermögen des Serums und dem aus diesem hergestellten Aetherextract für das Tetanolysin festzustellen, liessen eine solche Differenz nicht erkennen. Diejenige Menge beider Substanzen, welche nach vorherigem 15 Minuten langem Digeriren mit dem Gifte die Blutkörperchen eben vor der Auflösung schützte, war bei gleichzeitigem Zusatz von Gift und Blut nicht im Stande zu schützen. Selbst die 10 fache Menge sowohl des Serums als des Aetherextractes konnten beide bei gleichzeitigem Zusatze von Blut und Gift nur theilweise Hemmung der Hämolyse bewirken. In Folge dessen war auch keine „Heilung" der bereits mit Lysin beladenen Blutkörperchen möglich.

Kraus und Lipschütz (19) fanden, dass sich das Antihämolysin in normalen und Immunseris qualitativ gleich verhalte und nur quantitativ verschieden sei. Sie konnten bei Zusatz sehr grosser Mengen Antihämolysin bei einem Tetanolysin noch bei gleichzeitigem Zusatz von Gift und Blut Aufhebung der Hämolyse bewirken und nach 5 Minuten auch noch Blutkörperchen heilen. Bei einem zweiten Tetanolysin waren sie auch mit den grössten Mengen nicht im Stande, Blutkörperchen zu heilen.

Wenn Madsen (20) angiebt, dass es ihm auch noch nach 15 Minuten gelingt, die Blutkörperchen zu heilen, so dürfte dies wohl auf die verschiedenen Versuchsbedingungen zurückzuführen sein. Ich benützte zu meinen Versuchen ca. die doppelte Menge der einfach lösenden Dosis und arbeitete bei einer Temperatur von 36° C, Madsen nahm nur so viel Tetanusgift, dass eben Lyse eintrat und experimentirte bei 13°. Unter diesen Umständen verläuft natürlich der Process der Giftbindung an die rothen Blutkörperchen viel langsamer.

VI. Ueber das Vorkommen und die Wirkungsweise des Cholesterins und seiner Ester im normalen Pferdeserum.

Eine nähere Untersuchung der im Serum vorkommenden fettartigen Körper wurde nach dem von Hürthle (21) angegebenen Verfahren vorgenommen. 2 Liter normales von Blutkörperchen befreites Pferdeserum werden mit dem vierfachen Volumen 95 proc. Alkohols gefällt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der Alkohol wird dann abgesaugt und das Eiweiss wieder mit 8 Litern 95 proc. Alkohols versetzt und unter häufigem Umrühren acht Tage lang im Brutschrank extrahirt. Auch diese zweite alkoholische Lösung wurde hierauf abgesaugt und das restliche Eiweiss mit einer Mischung von Alkohol und Aether zu gleichen Theilen zuerst 14 Tage lang bei Zimmertemperatur, dann durch 70 Stunden im Soxhlet extrahirt. Eine so lange dauernde Extraction ist nach Liebermann nothwendig, um das Lecithin aus seiner äusserst festen Verbindung mit Eiweiss den Lecithalbuminen zu befreien.

In der ersten stark gelb gefärbten Alkoholfraction traten nach einiger Zeit nadelförmige Krystalle auf, die Hauptmasse dieser Krystalle fiel aber genau nach den Angaben von Hürthle in der zweiten Alkoholfraction in der Kälte aus. Während sich diese Krystalle nach und nach zu Boden senkten, zeigten sich auf der Oberfläche des Alkohols noch andere blättchenförmige Krystalle. In grösserer Menge wurden diese letzteren Krystalle aus dem dritten Alkohol-Aetherextract gewonnen.

Diese beiden Krystallisationsproducte stimmten sowohl in Bezug auf ihre morphologischen Eigenschaften und ihre Löslichkeit als auch auf ihre Schmelzpunke — die nadelförmigen Krystalle schmolzen bei 43 bis 44° C, die blättchenförmigen bei 77—78° — mit den von Hürthle angegebenen Eigenschaften des Oelsäure- und Palmitinsäure-Cholesterinesters so vollständig überein, dass sie wohl als der Oelsäure- und Palmitinsäure-Cholesterinester des Pferdeserums angesehen werden dürfen.

Die beiden so gewonnenen Cholesterinester wurden in Aether gelöst — die Löslichkeit ist eine weit geringere als die des Cholesterins — und auf Hemmung des Tetanolysins untersucht. Selbst in den relativ sehr grossen Mengen von 0,002 g — das reine Cholesterin hebt in einer 500 Mal geringeren Menge die Hämolyse noch auf — war keine Spur von Hemmung durch diese beiden Körper zu constatiren.

W. Hausmann (22) hat als Erster beim Saponin auf diese interessanten Verhältnisse hingewiesen. Er untersuchte die verschiedensten

Cholesterinderivate bezüglich ihrer hemmenden Wirkung gegen das Saponin und fand, dass die Derivate mit Besetzung der Hydroxylgruppe ganz unwirksam waren, die mit Aufhebung der doppelten Bindung nur mehr in geringem Masse hemmten. Er führt daher die hemmende Wirkung auf die Hydroxylgruppe zurück.

Aehnliche Versuche führten nach Hausmann mit verschiedenen Blutgiften, unter andern auch mit Tetanolysin, Abderhalden und Count (23) aus und kamen zu demselben Resultat.

Alle diese Versuche wurden mit Cholesterinpräparaten verschiedener Herkunft ausgeführt. In meinen Versuchen wurden jedoch die aus dem Serum dargestellten Cholesterinester verwendet, doch auch diese erwiesen sich als ganz unwirksam. Während der dritte Alkohol-Aetherextract auch in grösserer Mengen keinen hemmenden Körper enthielt, erwiesen sich die alkoholischen Lösungen des I. und II. Filtrates, insbesondere des I. als hemmend.

Es wurden also das I. und II. Filtrat weiter untersucht. Die beiden Filtrate wurden im Vacuum auf ca. 300—400 ccm nahezu bis zur Syrupdicke eingeengt. Die so concentrirte alkoholische Lösung wurde nach Zuelzer (24) mit Aceton gefällt. Der abfiltrirte Niederschlag löste sich vollständig in Aether und erwies sich bei der Analyse als phosphorhaltig, so dass er als Lecithin angesprochen werden kann. Selbst in grösseren Mengen hemmte er die Hämolyse durch das Tetanusgift kaum merklich.

Das Filtrat der Acetonfällung wurde wieder eingeengt, beim Stehen desselben im Eisschrank scheiden sich fettartige Massen aus, die ebenfalls nicht hemmend wirkten. Das Filtrat zur Trockene eingedampft lieferte einen aus Fett, zahlreichen Fettsäurkrystallen und wenigen rhombischen Tafeln bestehenden Rückstand dieser Rückstand wurde mit wenig Chloroform versetzt, wobei sich nur ein Theil der fettartigen Masse löste, und die Chloroformlösung klar filtrirt. Dieselbe hemmte noch in ziemlich geringen Mengen die Hämolyse durch das Tetanusgift und gab von Cholesterinreactionen sowohl die Salkowski'sche als auch die von Liebermann. Nach diesen Ergebnissen ist die Annahme wohl berechtigt, dass im Serum ausser den Estern, die natürlich die Hauptmasse des vorhandenen Cholesterins darstellen, in Spuren auch freies Cholesterin vorkommt.

Allerdings handelt es sich nur um äusserst geringe Mengen, die sich unter den weitaus überwiegenden andern alkohollöslichen Bestandtheilen (Lecithine, Fette, Fettsäuren, Seifen) nur qualitativ nachweisen liessen. Nun wirkt aber das Cholesterin noch in den minimalsten chemisch nicht mehr nachweisbaren Quantitäten hemmend auf das Tetanolysin, so dass selbst diese geringen Mengen von Cholesterin genügen, um die schützende Wirkung der Aetherextracte des Serums zu erklären.

Wenn man das Serum mit Aether vollständig extrahirt und die gesammelten Aetherextracte auf das Volumen des Serums einengt, so hebt 0,005 ccm dieses Aetherextractes die Hämolyse noch auf. Versuche mit reinem Cholesterin ergaben, dass 0,0000004 g genügten, um die Blutkörperchen vor der Auflösung durch das Tetanolysin zu schützen. Aus diesem Versuche lässt sich berechnen, dass ein Liter Serum nur einige Centigramme Cholesterin enthalten dürfte.

Von allen im Serum enthaltenen fettartigen Körpern (Fette, Fettsäuren, Seifen, Lecithine, Cholesterin) kommt also nur dem letzteren eine schützende Wirkung gegen das Tetanolysin zu. Alle andern fettartigen Körper erwiesen sich in darauf hingerichteten Untersuchungen, als gar nicht oder nur in sehr geringem Grade hemmend.

Trotz dieser Schutzkraft des Cholesterins gegen das Tetanolysin, konnte ein principieller Unterschied in der Serumwirkung gegenüber dem Tetanusgift und gegenüber den anderen Blutgiften als deren Repräsentant das Saponin gelten kann, festgestellt werden. Dieser Unterschied liegt eben darin, dass beim Tetanolysin die hemmende Wirkung des Serums vor Allem auf einem Eiweisskörper beruht; ob daneben auch die aus dem Serum mit Aether, Petroläther, Alkohol extrahirbaren Stoffe unabhängig von dem eigentlichen Antihämolysin ihre hemmende Wirkung überhaupt entfalten, muss dahingestellt bleiben. Bei dem Saponin dagegen beruht die antihämolytische Serumwirkung ausschliesslich auf dessen Cholesteringehalt und dementsprechend hat das von Cholesterin befreite Serum seine schützende Wirkung verloren.

Wenn nun in früheren Untersuchungen (25) festgestellt werden konnte, dass sich Aetherextracte sowohl aus normalem Pferde- als auch Schweineserum gegen das Lysin des Vibrio Nasik unwirksam erwiesen, obwohl dieses Lysin durch Cholesterin gehemmt wird, so liegt der Grund für dieses Verhalten darin, dass das Cholesterin gegen das Hämolysin des Vibrio Nasik erst in bedeutend grösseren Mengen (ungefähr 100 Mal mehr als beim Tetanolysin) hemmend wirkt und in den zu den Versuchen verwendeten Aethermengen (bis zu 2 ccm) zu wenig Cholesterin enthalten war.

Jedenfalls aber ergiebt sich, dass im Serum auch freies Cholesterin, wenn auch in sehr geringen Mengen, vorkommt. Dass sich darüber keine bestimmten Angaben in der Litteratur vorfinden, ist wohl auf die verschwindend kleine Menge, in der dieser Körper im Blutserum nachweisbar ist, zurückzuführen. Wenn von Cholesterin im Serum die Rede ist, so handelt es sich gewöhnlich um die Cholesterinester, und auch Hürthle macht in seiner Arbeit über die Cholesterinester des Serums auf diesen Umstand aufmerksam. So wäre nach Hoppe-Seyler (26) Cholesterin in nicht unbeträchtlicher Menge im Serum enthalten. Hürthle macht darauf aufmerksam, dass das von Hoppe-Seyler gefundene Cholesterin aus dessen Estern stammt und er diesen Körper nur infolge seiner Darstellungsweise erhalten habe. Er extrahirte nämlich das Serum mit Aether und verseifte zur Entfernung der Fette den Aetherrückstand mit Kalilauge. Bei diesem Process werden aber auch die Cholesterinester verseift und so erhielt dann Hoppe-Seyler reines Cholesterin.

Was das Vorkommen des Cholesterins im Serum betrifft, so dürfte nach den vorliegenden Untersuchungen die Anschauung gerechtfertigt erscheinen, dass das Cholesterin im Blutserum mit Eiweiss gebunden, und zwar sowohl mit dem Globulin als auch mit dem Albumin vorkommt. Dafür spricht, dass beim Aussalzen mit Ammonsulfat das hemmende Lipoid mitgefällt wird und sowohl aus der Globulin- als auch aus der Albuminfraction mit Aether extrahirt werden kann. Ueber die

Art einer solchen Verbindung lässt sich gegenwärtig nichts Sicheres aussagen; es kann vorläufig nicht sicher ausgeschlossen werden, ob die betreffenden Eiweisskörper durch physikalische Adsorption das Cholesterin festhalten.

VII. Beruht die antihämolytische Wirkung der Tetanusimmunsera auf ihrem Cholesteringehalte?

Als Ergänzung zu den bisher ausgeführten Versuchen mögen noch einige vergleichende Versuche mit normalem Pferdeserum und mit Serum, das von mit Tetanustoxin immunisirten Pferden stammt, angeführt werden. Ein normales und ein Tetanus-Immunserum wurden beide auf ihre Hemmung für Tetanolysin eingewerthet, wobei sich zeigte, dass das Immunserum ungefähr tausend Mal stärker hemmte als das normale.

Tabelle XII.

Menge des Giftes	Menge des Serums	5proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,5 ccm Normalserum	"	ungelöst
"	0,1 " "	"	"
"	0,05 " "	"	"
"	0,01 " "	"	theilw. gelöst
Tetanolysin 0,0015 g	0,0005 ccm Immunserum	0,5 ccm	ungelöst
"	0,0001 " "	"	"
"	0,00005 " "	"	"
"	0,00001 " "	"	fast gelöst

Die beiden Sera wurden hierauf vollständig mit Aether extrahirt, die gesammelten Aethermengen auf das Volumen des Serums gebracht und dann auf Hemmung geprüft. Wie zu erwarten war, wirkten die Aetherextracte aus dem normalen und dem Immunserum ganz gleich stark hemmend, d. h. die Cholesterinmengen im normalen und Immunserum sind die gleichen; die beiden extrahirten Sera hemmten ebenso stark wie vorher.

Tabelle XIII.

Menge des Giftes	Menge des Aetherextractes	5proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	0,5 ccm	gelöst
"	0,05 ccm aus Normal-Serum	"	ungelöst
"	0,01 " " "	"	"
"	0,005 " " "	"	"
"	0,001 " " "	"	fast gelöst
Tetanolysin 0,0015 g	0,05 ccm aus Immun-Serum	0,5 ccm	ungelöst
"	0,01 " " "	"	"
"	0,005 " " "	"	"
"	0,001 " " "	"	theilw. gelöst

Aus diesen beiden extrahirten Seris wurde durch fractionirte Fällung mit Ammonsulfat das Euglobulin und Pseudoglobulin dargestellt und in einer dem Serum entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die so gewonnenen Eiweisskörper wurden auf Hemmung gegen Tetanolysin geprüft.

Tabelle XIV.

Menge des Giftes	Menge der Eiweissfractionen		5 proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut	Resultat
Tetanolysin 0,0015 g	0	Normal-Serum	0,5 ccm	gelöst
„	0,1 ccm Euglobulin		„	ungelöst
„	0,05 „ „		„	„
„	0,01 „ „		„	gelöst
„	0,5 „ Pseudoglobulin		„	fast gelöst
„	0,1 „ „		„	gelöst
Tetanolysin 0,0015 g	0,0005 ccm Euglobulin	Immun-Serum	0,5 ccm	ungelöst
„	0,0001 „ „		„	„
„	0,00005 „ „		„	Spur gelöst
„	0,00001 „ „		„	gelöst
„	0,005 „ Pseudoglobul.		„	ungelöst
„	0,001 „ „		„	„
„	0,0005 „ „		„	theilw. gelöst
„	0,0001 „ „		„	gelöst

Beim Immunserum hemmte sowohl das Euglobulin als auch das Pseudoglobulin, beim normalen Serum nur das Euglobulin. Der N-Gehalt der beiden salzfreien Fractionen, nach Kjeldahl bestimmt, ergab in beiden Seris die gleichen Mengen Euglobulin und Pseudoglobulin, und zwar ca. 4 Mal so viel Euglobulin als Pseudoglobulin. Das Euglobulin des Immunserums hemmte in vierfacher Verdünnung nicht stärker als das Pseudoglobulin. Ob dieser Unterschied zwischen Normal- und Immunserum constant ist, lässt sich aus der geringen Anzahl der untersuchten Sera nicht mit Sicherheit sagen, zumal da die Sera, was den Gehalt der verschiedenen Fractionen an Antikörpern betrifft, nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterliegen.

Zusammenfassung.

1. Aus dem normalen Pferdeserum kann die Hemmung des Serums quantitativ im Gesammtglobulin-Niederschlag erhalten werden und zwar sowohl für das Tetano- als auch das Staphylolysin; die Albuminfraction ist unwirksam. Dieses Globulin hemmt auch nach vollständiger Extraction mit Aether genau so stark wie vorher, wird aber durch Salzsäure- und Salzsäure-Pepsin-Verdauung zerstört.

2. Aus dem an sich nicht hemmenden Albumin lässt sich mit Aether ebenfalls eine das Tetanolysin hemmende Substanz extrahiren, ebenso wie aus dem mit Pepsin verdauten, nicht mehr wirksamen Globulin.

3. Gegen die Hämolyse durch Saponin wirkt nicht nur das Globulin, sondern auch das Albumin. Aus beiden lässt sich mit Aether eine

hemmende Substanz extrahiren; das extrahirte Eiweiss hemmt nicht mehr. Der gegen das Saponin wirksame Körper wird weder durch Salzsäure noch durch Pepsinsalzsäure geschädigt.

4. Das mit Aether vollständig extrahirte Serum hemmt noch in gleichem Maasse wie ursprünglich das Tetanolysin, nicht mehr aber das Saponin. Nach Fällung des Serums mit Alkohol ergiebt sich das gleiche Verhalten.

5. Der mit Aether extrahirbare fettartige Körper, welcher sowohl Tetanolysin als Saponin hemmt, ist Cholesterin. Ausser dieser Substanz ist im Serum ein eiweissartiger Antikörper für das Tetanolysin, nicht aber für das Saponin vorhanden. Nur auf diesem Eiweisskörper beruht die Specifität der Serumwirkung.

6. Normale und Immunsera unterscheiden sich nicht bezüglich ihres Cholesteringehaltes.

Litteratur.

1. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.
2. H. Meyer, Archiv f. exper. Pathologie. 1899.
3. Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
4. Noguchi, Centralbl. f. Bakteriologie. 1902.
5. P. Th. Müller, Centralbl. f. Bakteriologie. 1903.
6. H. Sachs, Centralbl. f. Bakteriologie. 1904.
7. Detre und Sellei, Wiener klin. Wochenschr. 1904, 1905.
8. Landsteiner und von Eisler, Wiener klin. Wochenschr. 1904 und Centralbl. f. Bakteriologie. 1905.
9. Pascucci, Hofmeister's Beiträge. 1905.
10. Kraus und Clairmont, Wiener klin. Wochenschr. 1901.
11. Kraus und Clairmont, l. c.
12. M. Neisser, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
13. H. Sachs, l. c.
14. von Eisler, Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 26, 30.
15. W. Hausmann, Hofmeister's Beiträge. 1905.
16. Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 25.
17. P. Th. Müller, l. c.
18. Madsen und Noguchi, Centralbl. f. Bakteriologie. Referate. 1905.
19. Kraus und Lipschütz, Zeitschr. f. Hygiene. 1904.
20. Madsen, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32.
21. Hürthle, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 21.
22. W. Hausmann, l. c.
23. Abderhalden und Count, Zeitschr. f. experiment. Pathologie. Bd. 2.
24. Zülzer, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 27.
25. von Eisler, l. c.
26. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen. Heft I. 1866.

XXI.

Aus dem staatlichen sero-therapeutischen Institute in Wien.

Ueber den Einfluss der chemischen Zusammensetzung des Nährbodens auf die Immunkörper.

II. Theil.

Beeinflussung der Bakterien-Hämolysine, Bakterienfermente und deren Antikörper.

Von

Dr. **Karl Glaessner** und Prof. Dr. **V. Roscules**
aus Wien. aus Jassy.

In einer Mittheilung hat der eine von uns [G.[1]] vor kurzem gezeigt, dass die Art der Zusammensetzung des Nährbodens der Bakterien einen grossen Einfluss auf ihre biologischen Eigenschaften nimmt. Im Speciellen wurde dies für die Agglutinine nachgewiesen.

Die im Folgenden zu besprechenden Versuche, die eine Fortsetzung jener Arbeit darstellen, beschäftigen sich mit der Untersuchung der Beeinflussung der hämolytischen und peptischen Functionen der Bakterien durch das im Nährsubstrat dargebotene Nährmaterial. Auch hier fehlt es, wie bei den Agglutininarbeiten, fast völlig an systematischen Untersuchungen über das in Frage stehende wichtige Problem. In der Literatur konnten wir kaum Hinweise darauf finden, dass das Nährsubstrat die vitalen Eigenschaften der Bakterien in bestimmter Richtung beeinflusst.

Andeutungen in dieser Hinsicht findet man vielleicht in der Arbeit von Müller[2], der die Antikörperproduction aufs innigste mit den Stoffwechselvorgängen und der Ernährung verknüpft findet, ferner in dem Vortrag der Mad. Ziklinskaja[3], die nachwies, dass die Entstehung der Antihämolysine oft von dem Medium, in dem die Mikroben wachsen, abhängig sei, ohne sich indess genauer über den Charakter dieser Abhängigkeit auszusprechen. Endlich gehören hierher die interessanten Versuche von Grassberger und Schattenfroh[4]. Unsere Untersuchungen zerfallen in zwei Haupttheile, der erste soll sich mit den Ergebnissen der Experimente mit Bakteriohämolysinen, der zweite mit den eiweissverdauenden Fermenten der Bakterien befassen.

---

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. I. 1905.
2) Wiener klin. Wochenschr. 1904. 11.
3) Gesellsch. f. Naturkunde in Moskau. 13. Dec. 1903.
4) Arch. f. Hygiene. 1905.

Aus Gründen der Einheitlichkeit haben wir es vorgezogen, diesmal nur einen Bakterientypus, der eine grosse Reihe von Functionen auszuüben vermag, für unsere Versuche zu verwenden. Es war das der Bacillus proteus Hauser (Laboratoriumsstamm 324). Derselbe bietet viele Vortheile bei Experimenten, die sich auf Lebensäusserungen biologischer Natur beziehen. Er wächst bekanntlich gleich gut aerob, als anaerob. Er gedeiht bei Bruttemperatur, nicht schlechter aber auch bei recht niederen Temperaturen. Er ist im Stande Kohlehydrate, Eiweisskörper zu zersetzen, besitzt aber auch ein sehr kräftiges Hämolysin. Durch Immunisirung gelingt es, sehr kräftig agglutinirend wirkende Sera zu erhalten. Es war somit für unsere Zwecke in jeder Beziehung geeignet.

I. Beeinflussung des Hämolysins und Antihämolysins.

A. Hämolysine.

Seit der Entdeckung der Bakterienhämolysine durch R. Koch haben diese, namentlich durch die Arbeiten Ehrlich's und seiner Schüler, ferner durch die Untersuchungen des Wiener Seruminstituts, einen weitgehenden Ausbau erhalten. Die erste systematische Besprechung der Bakterienhämolysine oder, wie sie nach Paltauf's Vorschlag neuerdings genannt werden, der Bakterienhämotoxine, verdanken wir Kraus und Clairmont[1]), die auch zuerst die Hämotoxine des Proteus genau studirt haben. Die ausführliche Darstellung der einschlägigen Literatur ist bei Sachs[2]) zu finden. Dass die Temperatur einen wichtigen Factor der Hämolysinwirkung darstellt, ist namentlich in den Arbeiten von Madsen[3]) sichergestellt. Aber auch Salzgehalt nimmt auf die Hämolyse Einfluss [Pohl[4]), Markl[5])] und auch Eiweisskörper in nativer Form (Normalserum) als auch künstliche vermögen eingreifende Veränderungen auf die hämolytische Function auszuüben.

Während alle diese Versuche die Beeinflussung des Vorgangs der Hämolyse betreffen, hat man sich mit dem Einfluss der Zusammensetzung des Nährsubstrats der Bakterien auf die Bildung der Hämotoxine, wie oben bemerkt, kaum befasst.

Unsere Versuche wurden nun in der Weise angestellt, dass wir verschiedene Bedingungen in der Zusammensetzung und Einwirkung auf den Nährboden der Hämolysebildner eintreten liessen, um dann die quantitativen Aenderungen der Hämolyse zu studiren.

a) Einfluss des Sauerstoffs auf die Hämolysinbildung.

Proteus (Stamm 472) wurde sowohl aerob, als anaerob auf Agar gezüchtet und die 24 stündige Cultur zur Prüfung benützt.

1) Wiener kl. Wochenschr. 1900/01.
2) Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse d. pathol. An. 1902.
3) Zeitschr. f. Hyg. 1899. Bd. 32.
4) Arch. intern. de Pharmacod. V. 7. F. 1, 2.
5) Zeitschr. f. Hyg. 1902. Bd. 39.

Die Prüfung auf Hämolysine wurde in der üblichen Weise vorgenommen. Es wurden die Bakterienaufschwemmungen durch ein Pukall-Filter filtrirt, die Filtrate mit einer 5 proc. Kaninchenblutkörperchenaufschwemmung versetzt. Die Filtratmengen wurden absteigend genommen, das gleiche Volumen durch 0,85 proc. NaCl-Lösung hergestellt.

Aërob		Anaërob	
Culturfiltrat	Complete Hämolyse	Culturfiltrat	Complete Hämolyse
1 : 10	+	1 : 10	+
1 : 20	+	1 : 20	+
1 : 50	+	1 : 50	+
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 500	+	1 : 500	+
1 : 1000	+	1 : 1000	+
1 : 5000	—	1 : 5000	—
1 : 10 000	—	1 : 10 000	—

Die Sauerstoffzufuhr scheint somit keinen Einfluss auf die Hämotoxinproduction zu haben.

b) Einfluss des Alters der Cultur auf die Hämolysinbildung.

Es wurden Agar und Blutserumculturen von Proteus vulgaris verwendet, die 1—30 Tage alt waren.

Alter	Complete Hämolyse der Aufschwemmung
1 Tag	1 : 1000
10 Tage	1 : 2000
20 Tage	1 : 1000
30 Tage	1 : 1000

Es findet somit erst ein Ansteigen der Hämolysinproduction, später ein Abfall derselben statt.

c) Einfluss des Chemismus des Nährbodens auf die Hämolysinbildung.

Es wurden drei Arten von Nährböden benutzt, und zwar eiweissfreie, peptonhaltige und eiweisshaltige Nährsubstrate. Diese Nährböden wurden ausserdem mit einem bestimmten Traubenzuckergehalt versehen und weitere drei Nährböden dadurch gewonnen. Endlich wurden nicht nur, wie in der 1. Arbeit, flüssige Nährböden verwendet, sondern parallel damit auch die angeführten Nährsubstanzen durch Zusatz von Agar in feste Nährböden verwandelt. Beim Studium der Filtrate von Bakterien sind flüssige Nährlösungen Bedingung, während die festen Nährböden beim Studium der Bakterien selbst sehr vortheilhaft verwendet werden können.

1. a) Asparagin-Agar.

Zusammensetzung:

Asparagin	10 g
Kalium phosph.	2 g
NaCl	5 g
H_2O	500 g
Agar	10 g

b) Asparaginlösung.

Asparagin	10 g
Kalium phosph.	2 g
NaCl	5 g
H_2O	1000 g

Hämolyse der Bakterienaufschwemmung		Hämolyse des Filtrates	
Verdünnung	Complete Hämolyse	Verdünnung	Complete Hämolyse
1 : 10	+	1 : 10	+
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 500	+	1 : 500	+
1 : 1000	+	1 : 1000	—
1 : 5000	—	1 : 5000	—
1 : 10 000	—	1 : 10 000	—

2. a) Asparagin-Zuckeragar.

Wie oben + 5 g Dextrose.

b) Asparagin-Zuckerlösung.

Wie oben + 5 g Dextrose.

Hämolyse der Bakterienaufschwemmung		Hämolyse des Bakterienfiltrates	
Verdünnung	Complete Hämolyse	Verdünnung	Complete Hämolyse
1 : 10	+	1 : 10	+
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 500	+?	1 : 500	—
1 : 1000		1 : 1000	—
1 : 5000		1 : 5000	—

3. a) Pepton-Agar.

Zusammensetzung:

Pepton (Witte)	10 g
Kalium phosph.	2 g
NaCl	5 g
H_2O	500 g
Agar	10 g

b) Peptonlösung.

Pepton (Witte)	10 g
Kalium phosph.	2 g
NaCl	5 g
H_2O	1000 g

Hämolyse der Bakterienaufschwemmung		Hämolyse des Bakterienfiltrates	
Verdünnung	Complete Hämolyse	Verdünnung	Complete Hämolyse
1 : 10	+	1 : 10	+
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 500	+	1 : 500	+
1 : 1000	+	1 : 1000	+
1 : 5000	+	1 : 5000	—
1 : 10 000	—	1 : 10 000	—

4. a) Pepton-Zuckeragar.
Wie oben + 5 g Dextrose.

b) Pepton-Zuckerlösung.
Wie oben + 5 g Dextrose.

Hämolyse der Bakterienaufschwemmung		Hämolyse des Filtrates	
Verdünnung	Complete Hämolyse	Verdünnung	Complete Hämolyse
1 : 10	+	1 : 10	+
1 : 100	—	1 : 100	—
1 : 500	—	1 : 500	—
1 : 1000	—	1 : 1000	—
1 : 5000	—	1 : 5000	—
1 : 10 000	—	1 : 10 000	—

5. a) Albumin-Agar.
Zusammensetzung:
Serum-Albumin 10 g
Kalium phosph. 2 g
NaCl 5 g
H_2O 500 g
Agar 10 g

b) Albuminlösung.

Serum-Albumin 10 g
Kalium phosph. 2 g
NaCl 5 g
H_2O 1000 g

Hämolyse der Bakterienaufschwemmung		Hämolyse des Bakterienfiltrates	
Verdünnung	Complete Hämolyse	Verdünnung	Complete Hämolyse
1 : 10	+	1 : 10	+
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 500	+	1 : 500	+
1 : 1000	+	1 : 1000	+
1 : 5000	—	1 : 5000	—
1 : 10 000	—	1 : 10 000	—

6. a) Albumin-Zuckeragar.
Wie oben + 5 g Dextrose.

b) Albumin-Zuckerlösung.
Wie oben + 5 g Dextrose.

Bakterienaufschwemmung		Bakterienfiltrat	
Verdünnung	Complete Hämolyse	Verdünnung	Complete Hämolyse
1 : 10	—	1 : 10	—
1 : 100	—	1 : 100	—
1 : 500	—	1 : 500	—
1 : 1000	—	1 : 1000	—
1 : 5000	—	1 : 5000	—
1 : 10 000	—	1 : 10 000	—

Ueberblickt man die gefundenen Hämolysinwerthe, die verschiedenen Nährsubstraten ihren Ursprung verdanken, so fällt vor allem auf, dass die Bakterienaufschwemmungen etwas stärker hämolytisch wirken, als die Filtrate von bakterienhaltigen Nährlösungen. Dass kann aber auch mit der Grösse der Verdünnung zusammenhängen, denn die Nährlösungen

enthalten ca. 46 pCt. mehr Wasser, als die festen Nährböden. Weiteres ist interessant, dass der Eiweissreichthum mit Hämolysinproduction kaum in bestimmte Beziehungen gesetzt werden kann. Auf asparaginhaltigem Nährmaterial erzeugen die Bacillen gleichviel Hämolysin wie auf eiweisshaltigem Nährböden. Deletär ist hier auch der Einfluss des Zuckers auf die Hämolysinbildung. Auffallend ist Folgendes: Je eiweisshaltiger das Nährmaterial, umso schädlicher scheint Zuckerzusatz auf die Blutkörperchen lösende Fähigkeit des Bakteriums einzuwirken.

B. Antihämolysine.

Eine Reihe von Kaninchen wurde in steigender Dosis mit Filtraten von Proteus-Culturen der oben beschriebenen 6 verschiedenen Nährböden injicirt. Nach dreimaliger Injection — die Thiere bekamen das erste Mal 1 ccm, das zweite Mal 5 ccm, das letzte Mal 10 ccm des Culturfiltrats — wurde ein Aderlass vorgenommen und das erhaltene Serum auf seinen Antihämolysingehalt ausgewerthet.

Es wurde weiter die Grenze der completen Hämolyse des Culturfiltrats festgestellt und zu 1 ccm des complet lösenden Culturfiltrats je 1 ccm des Antiserums in verschiedenen Verdünnungen hinzugefügt, $^1/_2$ Stunde bei 38° C. gehalten und dann mit 5 proc. Kaninchenblutaufschwemmung versetzt und die Grösse der Hämolyse festgestellt.

Serum I (gewonnen durch Injection von Asparaginbakterienfiltrat) hemmte noch in Verdünnung von 1 : 200.

Serum II (gewonnen durch Injection von Asparagin-Zuckerbakterienfiltrat) hemmte noch in Verdünnung 1 : 100.

Serum III (gewonnen durch Injection von Peptonbakterienfiltrat) hemmte noch in Verdünnung 1 : 200.

Serum IV (erhalten durch Injection von Pepton-Zuckerbakterienfiltrat) hemmte noch in Verdünnung von 1 : 100.

Serum V (erhalten durch Injection von Albuminbakterienfiltrat) hemmte noch in Verdünnung von 1 : 200.

Serum VI (erhalten durch Injection von Albumin-Zuckerbakterienfiltrat) hemmte noch in Verdünnung von 1 : 100.

Die mitgetheilten Versuchsergebnisse sprechen dafür, dass ein wesentlicher Unterschied bezüglich der Antihämolysinbildung zwischen Bakterien resp. Bakterienderivaten, die auf eiweisshaltigen und eiweissarmen Nährsubstraten gewachsen sind, sich nicht erkennen lässt. Interessant ist, dass auch hier der schädigende Einfluss des Zuckergehalts des Nährbodens auf die Bildung der Antikörper zur Geltung kommt, da weniger Toxin eine geringere Antikörperbildung auslöst.

II. Beeinflussung der Bakterienfermente und Antifermente.

A. Fermente.

Aus den Bakterien sind vielfach proteolytische Fermente isolirt worden, die theils in's Filtrat übergehen, theils so fest gebunden sind, dass man sie erst durch Tödtung der Bakterien durch Erhitzen erhalten kann.

Ohne auf die ausgebreitete Litteratur hier näher einzugehen, sei bemerkt, dass der von uns verwendete B. proteus ein sehr kräftiges gelatineverflüssigendes Ferment ins Culturfiltrat übergehen liess, das uns zum Studium diente.

1. Einfluss des Eiweissgehaltes des Nährbodens.

Es wurde nun der B. proteus auf eiweissarmem, auf peptonhaltigem, auf bouillon- und auf eiweisshaltigem Material gezüchtet und sein Ferment quantitativ gemessen.

Es schwebte uns der Gedanke vor, dass im Sinne der Anpassungsfähigkeit des Microorganismus an sein Nährsubstrat, ein eiweissarmes Medium weniger proteolytisches Ferment dem Bacterium zu bilden gestatten würde als ein eiweissreicheres Medium.

Zum Beispiel seien folgende Versuche hervorgehoben:

A. B. proteus wird 24 Stunden in Bouillon gezüchtet, die Bouillon abfiltrirt (durch eine Reichelkerze) und das Filtrat in Bezug auf Fermentgehalt untersucht.

Als Object des Verdauungsversuches wurden Röhrchen mit Gelatine verwendet, die von gleichem Durchmesser waren, so dass die Verflüssigung genau abgelesen werden konnte.

Filtratmenge	Zeit	Länge der verdauten Gelatineschicht
1 ccm	24 Std.	5 mm
2 „	24 „	5 „
5 „	24 „	5 „
10 „	24 „	5 „

Die Menge der Fermentlösung hat kaum einen Einfluss auf die Wirksamkeit, sondern es ist vorwiegend die Concentration, wie es ja auch bei den übrigen Fermenten der Fall ist, die den Ausschlag gibt.

B. B. proteus wird 24 Stunden im Serum (Pferdeserum) wachsen gelassen.

Filtratmenge	Zeit	Länge der verdauten Gelatineschicht
1 ccm	24 Std.	10 mm
2 „	24 „	10 „
5 „	24 „	10 „
10 „	24 „	10 „

Hier zeigt sich in charakteristischer Weise, dass der Eiweissgehalt des Nährbodens die Fermentproduction des Bacteriums begünstigt.

2. Einfluss der Sauerstoffzufuhr auf das proteolytische Ferment.

Bouillonculturen des Proteus werden in O-Athmosphäre und in O-freier Athmosphäre gehalten und die Filtrate geprüft:

Aërob	Anaërob
Verdaute Gelatine in 24 Std. 5 mm	Verdaute Gelatine in 24 Std. 5 mm

Es scheint somit der Sauerstoff keinen Einfluss auf die Fermentproduction zu haben, ein Resultat, das zu den Ergebnissen von Liborius[1]), der bei O-Abschluss keine Enzymproduction fand, in Gegensatz steht.

Aehnliche Versuche wurden auch mit anderen Nährlösungen mit demselben Erfolge angestellt.

3. Einfluss des Alters der Cultur auf die Fermentproduction.

Es war die Möglichkeit vorhanden, dass ähnlich wie bei den Organfermenten die Menge der gebildeten Verdauungsproducte schädigend auf die Fermentbildung einwirken konnte. Deshalb wurden Culturen von Proteus in verschiedenen Stadien nach der Impfung auf ihr proteolytisches Vermögen untersucht.

a) Bouilloncultur		b) Peptoncultur	
Alter	Gelöste Gelatineschicht	Alter	Gelöste Gelatineschicht
1 Tag	4 mm	1 Tag	4 mm
5 Tage	6 „	7 Tage	6 „
10 Tage	8 „	15 Tage	6 „
25 Tage	21 „		

c) Asparagincultur		d) Blutserumcultur	
Alter	Verdaut	Alter	Verdaut
1 Tag	0 mm	2 Tage	10 mm
7 Tage	0 „	7 Tage	25 „
15 Tage	6 „	15 Tage	15 „

Das Alter der Cultur scheint somit insofern von Einfluss zu sein, als auch bei relativ eiweissarmen Nährböden, wie Pepton und Bouillonwasser, der Fermentgehalt mit dem Alter der Cultur progressiv zunimmt. Ein gewisses Alter der Cultur erscheint am günstigsten für die Fermentproduction, dann erfolgt Abnahme. Bei eiweissreicheren Nährböden, Serum, ist das nicht der Fall; hier scheint sich die Voraussetzung, dass die gebildeten Verdauungsproducte die Fermentproduction hemmen, zu bestätigen.

1) Zeitschr. f. Hyg. I. 115.

B. Antifermente.

Antifermente sind durch passive Immunisirung namentlich in der jüngsten Zeit wiederholt erhalten worden. Hildebrandt[1]) hat durch Emulsinklysmen bei Kaninchen deutliche Immunität gegen das Gift hervorgerufen. v. Dungern[2]) fand Antikörper gegen gelatineverflüssigende Bakterienfermente, deren Wirksamkeit Fermi[3]) genauer studirte. Georghiewsky[4]) giebt an, ein Antienzym gegen Bac. pyocyaneus gefunden zu haben, da die Bildung des blauen Farbstoffes beim Wachsthum des Pilzes im Immunserum ausbleibt. Achalme[5]) hat gegen Pancreatin, Gessard[6]) gegen Tyrosinasen immunisirt, Beitzke und Neuberg[7]) konnten Antiemulsin durch Emulsininjectionen erhalten, Morgenroth[8]) hat Antilab und Anticynarase dargestellt. Jüngst glaubt A. Schütze[9]) ein Antiserum gegen Steapsin erhalten zu haben, Sachs[10]) konnte bei Gänsen ein Antipepsin, Jacobsohn[11]) eine Antizymase erzeugen; Hahn[12]) berichtet über Versuche, eine Antitryptase zu erhalten, und endlich hat Moll[13]) die Bildung von Antiurease beschrieben. Unwidersprochen sind viele von diesen Angaben nicht geblieben, wie vor Allem Landsteiner's[14]) Publication beweist, der das Antitrypsin durch Injectionen nicht erhalten konnte.

Wir gingen in der Weise vor, dass wir Kaninchen mit den Culturfiltraten eines Proteusstammes wiederholt und in steigender Dosis immunisirten.

Versuch I. Bouilloncultur, 3 Tage alt; durch Pukalisiren wird ein Filtrat erhalten, mit diesem ein Kaninchen 3 Wochen immunisirt. Das Thier erhält die

erste Woche 1 ccm intraperitoneal
zweite „ 5 „ „
dritte „ 10 „ „

Das Thier wird Ende der 4. Woche entblutet und das Serum des Thieres verwendet.

Es wurden Gelatineröhrchen von gleicher Höhe und gleichem Durchmesser benutzt. Auf die Gelatine wurde je 1 ccm eines Proteus-Bouillon-

1) Virchow's Arch. 131. 1893.
2) Münch. med. Wochenschr. 1898. 1040.
3) Arch. f. Hyg. 10.
4) Ann. de l'Institut Pasteur. 1899. 13. p. 291.
5) Ann. de l'Institut Pasteur. 15. 1901. No. 10. 737.
6) Ann. de l'Institut Pasteur. 1901. 15. No. 8. 593.
7) Deutsche pathol. Gesellsch. 19. IX. 1904.
8) Centralbl. f. Bakt. 1899. 26. S. 346.
9) Deutsche med. Wochenschr. 1904.
10) Fortschr. d. Med. 1902. 20. 426.
11) Münch. med. Wochenschr. 1903. 50. S. 2171.
12) Münch. med. Wochenschr. 1903. 50. S. 2172.
13) Hofmeister's Beiträge. 1902. S. 344.
14) Centralbl. f. Bakt. 27. S. 357.

Cultur-Filtrats geschichtet und fallende Mengen des Immunserums hinzugefügt, das gleiche Volumen durch Kochsalzlösung hergestellt.

Bakterienfiltrat	Antiserum	Kochsalz	Verflüssigt
1 ccm	0	1 ccm	10 mm
1 „	0,1 ccm	0,9 „	10 „
1 „	0,2 „	0,8 „	10 „
1 „	0,5 „	0,5 „	7 „
1 „	1,0 „	0	7 „
0	0	2 „	0

Die Antifermentwirkung ist ziemlich schwach, erst bei $1/2$ ccm Antiserum deutlich erkennbar.

Versuch II. Blutserumcultur, 3 Tage alt; das durch Pukalisiren gewonnene Filtrat wird einem Kaninchen 3 Wochen injicirt,

erste Woche 1 ccm intraperitoneal
zweite „ 5 „ „
dritte „ 10 „ „

Entblutung Ende der 4. Woche.
Die Versuchsanordnung entspricht der des vorhergehenden Experiments.

Bakterienfiltrat	Antiserum	Kochsalz	Verflüssigt
1 ccm	0	1 ccm	10 mm
1 „	0,1 ccm	0,9 „	5 „
1 „	0,2 „	0,8 „	2 „
1 „	0,5 „	0,5 „	0
1 „	1,0 „	0	0
0	0	2 „	0

Aus dem vorstehenden Versuche geht hervor, dass durch Immunisiren von stark fermenthaltigem Material es gelingt, ein kräftiges Antiferment zu gewinnen. Es zeigt sich aber auch andererseits, dass die Bakterien sich an ihr Nährsubstrat in specifischer Weise anpassen. Wächst der Microorganismus auf Peptonbouillon, so braucht er kaum sein Nährmaterial zu hydrolisiren, er entwickelt nur wenig Ferment, und beim Immunisiren mit einem solchen Präparat entsteht nur ein schwaches Antiferment. Anders bei eiweissreichem Nährboden, als deren Typus uns die Serum-Nährlösung in Versuch II erscheint. Hier zersetzt der Microorganismus das Eiweiss, er bildet ein kräftiges Ferment, welches injicirt einen stark hemmenden Antikörper hervorruft. Wir glauben durch diese zwei Versuche, die nur ein Paradigma für mehrere durchwegs gleichartige Versuche darstellen, gezeigt zu haben, dass die Bakterien ihre Fermentproduction ihrem Nährboden anzupassen suchen, dass es andererseits gelingt, ein echtes Antiferment zu erzeugen, was für Bakterienfermente bis jetzt noch nicht exact gelungen ist.

Fassen wir die Ergebnisse vorliegender Versuche nochmals kurz zusammen, so konnte sich etwa Folgendes feststellen lassen:

1. Die Hämolysinbildung wird durch Sauerstoffmangel nicht beeinflusst.

2. Das Alter der Bakterienculturen spielt eine wichtige Rolle bei der Production des Hämolysins.

3. Eiweissfreie, peptonhaltige und eiweissreiche Nährlösungen sind im Stande, Hämolysin zu erzeugen. Zuckergehalt der Nährböden hemmt die Hämolysinproduction, mehr bei den eiweissreichen als bei den eiweissfreien Culturen.

4. Die Antihämolysinbildung gelingt bei jeder Art des Nährmaterials; Zuckergehalt des Nährbodens ist auch für die Antihämolysinproduction ungünstig.

5. Der Eiweissreichthum des Nährbodens begünstigt die Production der proteolytischen Bakterienfermente; Sauerstoffzufuhr ist ohne wesentlichen Einfluss, das Alter der Cultur hemmt bei eiweissreichem Nährsubstrat die Production des proteolytischen Ferments, wahrscheinlich durch Anhäufung der Spaltungsproducte.

6. Es gelingt durch vorsichtige Immunisation mit Culturfiltraten, ein Antiferment zu erzeugen. Die Stärke desselben ist abhängig von dem Nährboden. Eiweissreiche Nährböden sind für die Entstehung eines ausserordentlich wirksamen Antiferments günstig.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

Zur Globulinvermehrung der Präcipitinsera.

Von

Dr. **Leopold Moll,**
Assistent der Universitätskinderklinik (Findelanstalt).

I.

In einer Arbeit „Ueber Blutveränderungen nach Eiweissinjectionen“[1]) habe ich die Thatsache festgestellt, dass nach wiederholten subcutanen Eiweissinjectionen parallel mit der Präcipitinbildung eine Globulinvermehrung bei gleichbleibendem Eiweissgehalt des Serums einhergeht. Eine Reihe von zum Theil quantitativen Fällungserscheinungen bei der Präcipitatbildung und die regelmässige Beobachtung, dass in allen Fällen, wo die Präcipitinbildung vermisst wurde, auch keine Globulinvermehrung im Immunserum eingetreten war, veranlassten mich einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Erscheinungen anzunehmen.[2])

Jenes Phänomen der Globulinvermehrung nach mehrfachen Eiweissinjectionen ist seitdem von K. Glässner[3]) überprüft und bestätigt worden. Er fand eine Globulinvermehrung bis zu 37,5 pCt. und 50 pCt., ebenfalls ohne wesentliche Aenderung des Gesammt-N des Serums. Da aber einige Thiere (von acht Thieren zwei) nach Eiweissinjectionen eine solche Globulinvermehrung vermissen liessen, so deutet er diese als

1) Hofmeister's Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. Bd. IV. Heft 12. S. 578.

2) Bei der in der Litteratur herrschenden Verwirrung in Deutung und Bezeichnung der Präcipitinreaction erscheint es nothwendig, nochmals den wahren Vorgang dieser Reaction, wie er auf Grund meiner quantitativen Bestimmungen klargelegt wurde, scharf zu betonen und eine einfache Nomenclatur zu empfehlen.

Das Immunserum enthält das **Präcipitin.** Es ist das passive Reagens (präcipitable Substanz) und wird durch eine Spur des Immunisirungsmateriales **(präcipitirende Substanz)** ausgefällt. Letzteres ist das active Reagens. Der entstandene Niederschlag **(Präcipitat)** ist die unlöslich gewordene Modification des vorher gelösten Präcipitins. Das Präcipitat stammt zum allergrössten Theile aus den Eiweisskörpern des Immunserums.

3) Diese Zeitschr. II. S. 144. 1905.

eine mit der Bildung und dem Vorhandensein der Antikörper direct nicht zusammenhängende Erscheinung, und nimmt an, dass sie „mehr einen secundären der Immunisirungsinanition entsprechenden Charakter besitze“ da gerade seine Fälle von stärkster Globulinvermehrung mit starker Körpergewichtsabnahme einhergegangen waren und in einem Falle von vorsichtiger Immunisirung sowohl Abmagerung als auch Globulinvermehrung ausgeblieben waren.

Als Stütze führt er nur Versuche von Githens[1]) an, wonach beim Hungerhunde der Globulingehalt des Blutes auf Kosten des Albumins vermehrt sei „und ähnliche Werthe erreiche, wie man sie bei der Immunisirung findet“. Betrachtet man aber die von Th. Githens gefundenen Werthe näher, so ergiebt sich, dass in ihnen allerdings eine leichte Vermehrung des Globulins vorliegt. Allein die Werthe sind so gering, dass sie mit meinen bei der Immunisirung beobachteten Zahlen durchaus nicht identificirt werden können.

So z. B. wurde im Versuche No. I von Githens bei zweiwöchentlichem Hunger eine Vermehrung des Globulins um 12 pCt. constatirt, bei Abnahme des Gesammteiweisses um 10 pCt. Die Gewichtsabnahme des Thieres ist leider aus dem Protokoll nicht ersichtlich. Fleischfütterung des Hundes brachte keine Rückkehr zu den Normalwerthen! Im Versuche No. II, dessen Normalzahlen nicht angeführt sind, findet sich nach dreiwöchentlichem Hunger ein Verhältniss von Globulin zu Albumin wie 50 : 50. Die Körpergewichtszahlen fehlen ebenfalls.

Nur im Versuche No. III ist mit 67 pCt. Globulin das Verhältniss auffallend hoch, aber auch hier ist eine Abschätzung wegen des Fehlens der Normalzahlen und Gewichtszahlen nicht möglich und auffällig, dass nach weiterem zweiwöchentlichem Hunger sich der Befund gar nicht geändert hatte.

Bei der Zusammenstellung meiner 23 Versuche war mir natürlich schon seinerzeit aufgefallen, dass eine grosse Anzahl der Thiere (Kaninchen) am Schlusse des Versuches beträchtlich abgemagert waren. Allein mehrere — wie ich jetzt einsehe, in meiner Arbeit leider nicht ausführlich behandelte — Momente waren es, welche mich bestimmten, von einer Beziehung zwischen Abmagerung und Globulinvermehrung auch bei dieser Thierart abzusehen.

1. Es besteht kein Parallelismus zwischen Gewichtsabnahme und Globulinvermehrung. Es hatten Versuchsthiere während der Immunisirung nur wenig an Gewicht abgenommen und eine sehr bedeutende Globulinvermehrung des Immunserums erreicht und umgekehrt.

2. Kamen Fälle vor, welche wie No. XVIII bei einer minimalen Gewichtsabnahme von 50 g (die schon ins Bereich der normalen Schwankungen gehört) eine beträchtliche Globulinvermehrung (über 50 pCt. Zunahme, aufwiesen, oder

3. wie im Falle No. XIX, wo selbst bei einer leichten Ge-

1) Githens, Hofmeister's Beiträge. 5. 1903.

wichtszunahme eine Globulinvermehrung von 63 pCt. constatirt werden konnte.

4. Zeigten Thiere, wie No. XII, XIII, XIV nach Alkalialbuminat und homologem Serum zwar starke Abmagerung, aber keine Globulinvermehrung.

5. Habe ich schon damals eine Reihe von Hungerversuchen an Kaninchen gemacht, die einen Einfluss des Hungers in dieser Richtung nicht erwiesen.

Diese letzteren Versuche habe ich seinerzeit nicht veröffentlicht, zumal jene Versuche, in denen nach Eiweissinjectionen eine bedeutende Globulinvermehrung ohne Gewichtsabnahme eingetreten war, dem aufmerksamen Leser hinreichend die Nichtigkeit obigen Einwandes darthaten.

Allein jetzt, wo man geneigt sein könnte, die reine Inanition mit der vor der Hand nur behaupteten Immunisirungsinanition zu identificiren, mögen sowohl die damals ausgeführten, als auch neu angestellten Versuche in ihren Hauptresultaten angeführt werden.

II.

Die Versuche, die in der folgenden Tabelle No. I übersichtlich zusammengestellt sind, wurden in gleicher Weise wie in meiner oben erwähnten Arbeit ausgeführt.

Erst wenn die Thiere sich von dem zur Gewinnung des Normalblutes nothwendigen Aderlasse vollständig erholt hatten und an Körpergewicht nicht abgenommen hatten, wurde der Hungerversuch begonnen. Gewöhnlich geschah dies nach 1—2 Wochen.

Githens (l. c.) findet bei einem Kaninchenversuch nach Entnahme von 30 ccm Blut nach 4 Tagen unter Abnahme des Gesammteiweissgehalts einmal eine Globulinverminderung um 4 pCt. Nach 3 Aderlässen à 30 ccm innerhalb 14 Tagen procentisch fast normale Globulinwerthe.

Hier sei angeführt, dass diesbezüglich eigene Versuche an Kaninchen darlegten, dass bereits 24 Stunden nach einem ausgiebigen Aderlass (50 ccm) z. B. bei einem mittelkräftigen Thiere (Versuchs-Protokoll vom 14. 10. 1903, Gewicht 2600 g) der Gehalt des Serums an Gesammteiweiss, wie an Globulin und Albumin derselbe wie bei der ersten Blutentnahme war. Aehnliche Aderlass-Versuche, mit gleichen negativen Resultaten habe ich auch als Controlversuche gelegentlich des Studiums der Fibrinogenvermehrung nach Gelatineinjectionen[1]) angestellt.

Aus umstehender Tabelle No. I geht mit Sicherheit hervor, dass weder Hunger noch Abmagerung eine nennenswerthe Globulinvermehrung hervorrufen und dass der Gesammteiweissgehalt des Serums keine wesentliche Veränderung erfährt. Dies gilt sowohl vom Kaninchen wie vom Hunde.

---

1) L. Moll, Die blutstillende Wirkung der Gelatine. Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 44.

Tabelle I.

Versuchs-No.	Datum	Dauer der Hungerperiode in Tagen	Körpergewicht des Thieres in g vor dem Hungern	Körpergewicht des Thieres in g nach dem Hungern	Normalserum 4 ccm enthalten Gesammt-globulin in g	Normalserum 4 ccm enthalten Gesammt-eiweiss in g	Hunger- oder Immunserum 4 ccm enthalten Gesammt-globulin in g	Hunger- oder Immunserum 4 ccm enthalten Gesammt-eiweiss in g	Veränderung d. Globulinwerthes i. pCt. des Normalwerthes	
I Kaninchen	14. II. 1903	8	3000	2470	0,0800	0,2499	0,0835	0,2562	+ 4,3	
II Kaninchen	26. I. 1903	8	2570	2000	0,0664	0,2590	0,0770	0,2658	+ 13,7	
III Hund	29. I. 1903	8	8470	7970	0,0890	0,2780	0,0999	0,2595	+ 10,9	
IV Kaninchen	27. X. 1905	5	2000	1680	0,0913	0,2585	0,0556	0,2213	— 39,1	
V Kaninchen	27. X. 1905	5	2000	1630	0,1243	0,2768	0,0807	0,2307	— 35,1	
VI Kaninchen	23. XII. 1905	8	1730	1290	0,0602	0,2443	0,0618	0,2520	+ 2,6	
VII Kaninchen	6. XII. 1905	8 10	3000	2420 2050	0,0507	0,2375	0,0593 0,0610	0,2458 0,2403	+ 16,9	
VIII Kaninchen	9. XII. 1905	0	1950	1990	0,0735	0,2439	0,1326	0,2578	+ 44,6	Versuch mit steigenden Dosen (1 bis 6 ccm) wie bei Glaessner S. 158.
IX Kaninchen	29. XI. 1905	22	2300	1370	0,0832	0,2768	0,1313	0,2722	+ 36,7	Protrahirter Hunger und 4 subc. Injectionen von je 10 ccm Pferdeserum.
X Kaninchen	9. XII. 1905	8	2600	2150	0,0632	0,2443	0,0616	0,2517	— 2,6	12. XII. und 16. XII. je 10 ccm Pferdeserum subcutan injicirt.

Ja im Gegentheile, war bei zwei Thieren No. IV und V, die nicht wie die anderen bis zur Erschöpfung acht Tage, sondern nur fünf Tage gehungert hatten und dabei auch schon bedeutend an Gewicht abgenommen hatten, nicht nur keine Globulinvermehrung sondern eine ganz beträchtliche Globulinverminderung aufgetreten.

Interessanterweise war auch das Gesammteiweiss dieser Sera nach dem Hungern geringer geworden und zwar fast genau um sowiel als die Globulinverminderung betrug. Im Falle No. IV betrug die Abnahme des Globulins = 0,0357 g und die des Gesammteiweisses = 0,0372 g. Im Falle No. V betrug die erstere 0,0436 g, die letztere 0,0461 g. Ob es sich hier um einen zufälligen Befund handelt oder ob und in wie weit die Dauer der Hungerperiode Schwankungen der in Rede stehenden quantitativen Verhältnisse bedingt, lässt sich vor der Hand aus den angeführten Versuchen nicht entscheiden.

Die Veränderungen des Globulinsgehaltes durch Nahrungsentziehung hat auch Wallerstein[1]) an zwei Kaninchen untersucht. Er fand nach 5tägigem Hunger eine Zunahme des Gesammtglobulins um 19,5 und

1) S. Wallenstein, Inaug.-Diss. Strassburg 1902. S. 24.

15,3 pCt.[1]). Der Einwand, den sich dieser Autor selbst macht, indem seine Ergebnisse unter vermeintlich nicht ganz klaren Versuchsbedingungen gefunden wurden, da seine „Thiere während der Hungerperiode unter dem Einflusse des ersten Aderlasses gestanden waren“, wird durch die oben geführten Versuche, die jeglichen Einfluss des Aderlasses auf die Globulinverhältnisse des Serums ausschliessen, widerlegt.

Vergleicht man die Procentzahlen Wallerstein's mit denen in oben stehender Tabelle, so zeigt nur ein Bruchtheil der Fälle, nämlich seine Fälle No. II, III und VII annähernd gleich grossen Globulinvermehrung durch Nahrungsentziehung. Berücksichtigt man jedoch auch die Fälle von weit geringerer Globulinzunahme, sowie jene von Globulinabnahme, zieht man ferner das Bestehen von physiologischen Schwankungen von 5 bis 10 pCt. heran, so erscheint der Schluss auf gesetzmässige Globulinvermehrung durch Hunger als unbegründet.

Keinesfalls gestatten auch diese Ergebnisse den Schluss, dass durch Nahrungsentziehung die Globulinvermehrung „Werthe erreicht, wie man sie bei der Immunisirung findet“. Um dies noch anschaulicher zu gestalten, habe ich in nebenstehender Tabelle No. II die Procentzahlen des Gesammtglobulins der Normal- bezw. Immunsera aus 10 Versuchen meiner oben citirten Arbeit (die ersten und letzten fünf von 23 Versuchen) berechnet und sie mit den gleichen beim Hunger gefundenen Werthen angeführt.

Tabelle II.

Versuchs-No.	Gesammtglobulin in 4 ccm Normalserum	Gesammtglobulin in 4 ccm Immunserum	Differenz in g	Differenz in pCt. des Normalwerthes
I	0,0923	0.1664	0,0741	+ 80
II	0,0848	0,1477	0,0629	+ 74
III	0,0869	0.1570	0,0701	+ 80
IV	0,1086	0,1577	0,0491	+ 46
V	0,0922	0,1444	0,0622	+ 67
XIX	0,0773	0,1267	0,0494	+ 63
XX	0,1487	0,1784	0,0297	+ 20
XXI	0,0621	0,1114	0,0493	+ 80
XXII	0,1030	0,1407	0,0377	+ 36
XXIII	0,0692	0,1255	0,0563	+ 81
				Mittel + 62,7

Die Tabelle bedarf keiner Erläuterung: Das Mittel der Globulinvermehrung nach Eiweissinjectionen beträgt 62 pCt.!

Obzwar mir genügend Versuche zur Verfügung stehen, die einen Zusammenhang zwischen Abmagerung und Globulinvermehrung ausschliessen lassen, so habe ich doch die von Glaessner angestellte Versuchsanordnung einer vorsichtigen Immunisirung durch Injection kleiner und an-

1) Die angeführten Zunahmen um 0,41 pCt. von 2,10 pCt. entsprechen nicht 38,7, sondern 19,5 pCt., sowie die Zunahme um 0,29 pCt. von 1,89 pCt. entspricht nicht 34,2, sondern 15,3 pCt.

steigend grösser werdender Mengen von Eiweiss überprüft. In der That hatte auch das Thier No. VIII der Tabelle No. I an Gewicht nicht abgenommen. Doch zeigte das Serum im Gegensatz zu Glaessner's Versuch eine recht bedeutende Globulinvermehrung. Das Serum gab mit dem zur Immunisirung benützten Pferdeserum ein starkes Präcipitat.

Eine Angabe, ob das Serum im Versuch S. 158 Glaessner's nach Injection geringer Serummengen präcipitinhaltig war, liegt leider nicht vor.

III.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, besteht zwischen der hochgradigen Globulinvermehrung nach subcutanen Eiweissinjectionen und Abmagerung kein Abhängigkeitsverhältniss. Doch musste die Möglichkeit zugegeben werden, dass die reine Inanition das Phänomen der Globulinvermehrung während einer Immunisirung beeinflussen könne. Wenn diese und hiermit die Präcipitinbildung als Gegenreaction des Organismus auf das artfremde und überschüssige Eiweiss anfgefasst werden sollen, so war es denkbar, dass das hungernde Thier bei seinem verminderten Eiweissbestand die ihm auf parenteralem Wege zugeführten artfremden Eiweisse assimilire und sich hierin in gleicher Weise verhalten werde, wie jene Thiere, denen das gleichartige Serum subcutan einverleibt worden war. In meiner oben citirten Arbeit hatte ich an zwei Kaninchen (siehe dort Tabelle Versuch No. XIII und XIV), denen Kaninchenserum subcutan injicirt worden war, gezeigt, dass darnach weder Isopräcipitine noch Globulinvermehrung entstanden waren.

Die weiteren Versuche zur Feststellung des Einflusses des Hungers auf die Präcipitinbildung wurden in der Weise angestellt, dass den Kaninchen während der 8tägigen Hungerperiode am 2. und 5. Hungertage je eine subcutane Injection von 10 ccm Pferdeserum gegeben wurde, oder was günstiger erschien, dass ein protrahirter Hunger durch knappe Diät — das Thier erhielt immer erst jeden zweiten Tag eine geringe Menge (35 g) Hafer — erzielt wurde und vier Injectionen des artfremden Serums in 5tägigen Zwischenräumen verabreicht wurden.

Bei dem auf diese letztere Weise behandelten Thiere No. IX Tabelle I, wurde sowohl Präcipitinbildung als auch Globulinvermehrung constatirt und kein Unterschied gegenüber den bei reichlichem Futter gehaltenen Thieren festgestellt.

Bei dem Thiere No. X jedoch, fand weder Globulinvermehrung noch Präcipitinbildung statt, was auf den Umstand, dass nur zwei Injectionen rasch hintereinander stattgefunden, zurückführbar ist. Hunger hemmt somit den Eintritt eines Immunisirungsphänomens, der Präcipitinbildung, in keiner Weise.

XXIII.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Untersuchungen über die percutane Einverleibung von Arzneistoffen durch Elektrolyse und Kataphorese.

Von

F. Frankenhäuser,
Privatdocent an der Universität Berlin.

(Fortsetzung aus Bd. II.)

Experimentelle Ergebnisse.

Alle weiteren Versuche, welche zur Lösung der Frage angestellt wurden, ob bei der percutanen Einverleibung von Arzneistoffen mit Hilfe elektrischer Ströme beim Menschen die Kataphorese thatsächlich eine Rolle spiele oder ob diese Einverleibung ausschliesslich auf Ionenwanderung entsprechend dem Faraday'schen Gesetze beruhe, hatten durchweg ein vollkommen eindeutiges Ergebniss:

Niemals fand an der menschlichen Haut eine merkliche Einverleibung von Stoffen durch Kataphorese statt, dagegen erwies sich die Ionenwanderung nach dem Faraday'schen Gesetze ausnahmslos und vollkommen wirksam.

Da demnach der letztere Vorgang allein berufen erscheint, bei der elektrischen Einverleibung von Arzneistoffen eine Rolle zu spielen, scheint mir ein dringendes Bedürfniss vorzuliegen, für diesen Vorgang einen eben so prägnanten Ausdruck zu schaffen, wie wir ihn in dem Worte „Kataphorese" besitzen. Denn wenn man die Fachliteratur der letzten Jahrzehnte verfolgt, so wird es ganz offenkundig, dass sehr viele Unklarheiten und Missverständnisse in unserer Frage dadurch entstanden sind, dass man mangels prägnanter anderer Ausdrücke das Wort „Kataphorese" irrthümlich vielfach auf die elektrische Einverleibung von Arzneistoffen überhaupt, also auch auf die elektrolytische anwandte. Selbst in den elektrotherapeutischen Lehrbüchern werden häufig die beiden ganz verschiedenen Begriffe zusammengeworfen.

Ich schlage daher vor, „die percutane Einverleibung von Elektrolyten durch Ionenwanderung nach dem Faraday'schen Gesetze" als „Iontophorese" zu bezeichnen und werde mich im Folgenden dieses Ausdruckes bedienen.

Also in allen Versuchen erwies sich die Kataphorese als unwirksam, die Iontophorese dagegen als wirksam.

Die Verwendbarkeit der verschiedenen Stromarten zur percutanen Einverleibung von Arzneistoffen entspricht dieser Erfahrung. Bei weitem am wirksamsten ist der constante galvanische Strom bei Vermeidung jeder Stromwendung. Er wirkt vollkommen proportional seiner Intensität und seiner Dauer.

Ebenfalls wirksam sind die anderen gleichgerichteten Stromarten, so der pulsirende Gleichstrom und der unterbrochene galvanische Strom; sehr schwach wirksam ist der primäre faradische Strom. Diese Stromarten bieten aber gegenüber dem constanten galvanischen Strome wenigstens nach meinen bisherigen Erfahrungen keinerlei Vortheil, welcher den Nachtheil, dass ihre Herstellung complicirter und ihre Messung ungenauer ist, aufwiegen könnte.

Wird der galvanische Strom, wie es bei den sogenannten kataphorischen Arzneieinführungen bisher üblich war (s. o.), periodisch, also etwa alle 5 Minuten gewendet, während beide Elektroden mit dem einzuverleibenden Medicamente beschickt sind, so ist er allerdings auch wirksam, denn in der je 5 Minuten constanten Durchströmung kann eine sehr wirksame Iontophorese zu Stande kommen, und hierauf allein beruhen seine medicamentösen Wirkungen. Die Stromwendungen sind aber nicht nur vollkommen unnütz, sie wirken auch einer gleichmässigen wohlcontrolirbaren Einverleibung der Arzneistoffe direct entgegen.

Wurden die Perioden der Stromwendung so kurz, dass in der einzelnen Periode keine merklich wirksame Iontophorese erzielt wird, so findet eine merklich wirksame percutane Einverleibung von Arzneistoffen überhaupt nicht mehr statt, auch bei langer Dauer des in kurzen Perioden gewendeten Stromes. Jede Phase macht die vorhergehende Phase zu nichte, die Wirkungen der einzelnen Phasen addiren sich einander nicht, sie subtrahiren sich einander. Daher sind auch alle gebräuchlichen Wechselströme zur percutanen Einverleibung von Medicamenten practisch untauglich, gleichgiltig, ob sie den Charakter des secundären faradischen, der sinusoidalen oder der hoch gespannten und hochfrequenten d'Arsonval-schen Wechselströme tragen.

Ein wesentlicher Einfluss der Spannung wirksamer Ströme auf ihre medicamentöse Wirkung wurde nie beobachtet, die Intensität allein erscheint, dem Faraday'schen Gesetze entsprechend, den Ausschlag zu geben. Die Wirkung war daher im Allgemeinen dieselbe bei derselben Intensität des constanten Stromes, gleichgiltig, ob die einzuführende Lösung einen grossen Wiederstand bot und demnach eine grosse Spannung oder bei kleinem Widerstande eine kleinere Spannung erforderte.

Demnach überraschte es auch nicht, dass mit der Influenzmaschine trotz der hohen Spannungen, die sie erreichen, keine brauchbaren Ergebnisse erzielt wurden. Denn sie entwickeln nur sehr geringe Intensitäten. Allerdings stand mir keine sehr gute Maschine zur Verfügung und ich behalte mir daher eine baldige Nachprüfung mit einer sehr kräftigen und zuverlässigen Machine noch vor. Practisch dürften die Ergebnisse dieser Nachprüfung nicht sehr wichtig sein.

Der constante galvanische Strom ohne Stromwendungen ergab sich also als die einzige practische Kraft zur percutanen Einverleibung von Medicamenten.

Alle Versuche ergaben, dass mit dem constanten galvanischen Strome, aus den Lösungen, mit welchen die Elektroden befeuchtet waren, gleichzeitig alle Kationen von der Anode aus, alle Anionen von der Kathode aus percutan einverleibt wurden, proportional der Intensität und der Dauer des Stromes, gleichgiltig, in welchem Lösungsmittel (Wasser, Alkohol, Glycerin etc.) sie gelöst waren, vorausgesetzt, dass eine wirkliche elektrolytische Lösung vorhanden war.

Bei nicht wässrigen Lösungen finden scheinbare Ausnahmen dann statt, wenn der gelöste Elektrolyt mit dem Lösungmittel chemisch reagirt und neue Verbindungen eingeht. Löse ich z. B. Natriumhydrat (NaOH) in Wasser, so erhalte ich eine reine Lösung, welche beim Durchgang des galvanischen Stromes von der Anode aus indifferent wirkt, weil hier Natriumion (Na⊕), also ein Natriumsalz, iontophorisch eintritt; welche an der Kathode heftig ätzt, weil hier Hydroxylion (⊖OH), also eine Lauge, eintritt. Löse ich dagegen Natriumhydrat in Alkohol, so bekomme ich bei Durchgang des Stromes an der Kathode keine solche ausgeprägte Aetzwirkung wie bei der wässrigen Lösung. Das hat seinen Grund darin, dass das Natriumhydrat mit dem Alkohol reagirt, sodass sich in der Lösung schliesslich nicht mehr Natriumhydrat sondern Natriumäthylat findet. Löse ich Natriumhydrat in Glycerin, so bekomme ich die Aetzwirkung an der Kathode gerade so wie bei der wässrigen Lösung. Derartige Abweichungen finden sich bei nicht wässrigen Lösungen sehr häufig. Sie können ein gesetzwidriges Verhalten der Ionen vortäuschen.

Die Concentration der elektrolytischen Lösung, also das Mengenverhältniss der gelösten Elektrolyten zum Lösungsmittel kommt für die percutane elektrische Einverleibung nicht als wesentlich in Betracht. Die percutan eingeführten Mengen an Ionen entsprechen einzig und allein der Intensität und der Dauer des Stromes, gleichgiltig ob der einverleibte Elektrolyt sich in einer mehr oder minder verdünnten Lösung befindet. Man darf nur bei derartigen elektrochemischen Versuchen nicht vergessen, dass manche Lösungen bei höherer Concentration schon durch ihre rein chemischen Reactionen auf die Epidermis intensiv einwirken, ohne dass der elektrische Strom angewendet wird. So wirken starke Laugen und Säurelösungen ätzend, starke Farbstofflösungen färbend auf die Epidermis einfach durch Imbibition ohne Mitwirkung elektrischer Kräfte ein. Wo man sich über die cutanen Wirkungen elektrischer Ströme unterrichten will, wird man in der Regel gut thun, solche Verdünnungen zu wählen, dass die angewandte Lösung während der Versuchszeit durch Imbibition allein keine wesentliche chemische Wirkung auf die Haut entwickeln kann.

Bei Verwendung solcher verdünnter Lösungen wird man dann sehen, dass sie unter Einfluss des galvanischen Stromes im polaren Sinne wirksam werden, dass z. B. die Säurelösungen nur an der Anode, die Laugenlösungen nur an der Kathode ätzen, und dass elektrolytische Farbstofflösungen (Pikrin, Chromsäure, Methylenblau, Eosin u. s. w.) von der Anode aus färbend wirken, wenn der Farbstoff ein Kation (z. B. Methylen-

blau $\oplus$), dass sie von der Kathode aus färbend wirken, wenn der Farbstoff ein Anion (z. B. $\ominus$ Pikrat, $\ominus$ Chromat, $\ominus$ Eosin) ist.

Ist somit die Concentration der Lösungsmittel der elektrolytischen Lösungen für den Erfolg der percutanen Einverleibung von nebensächlicher Bedeutung, so ist dafür desto wichtiger die *Reinheit* der Lösung.

Wenn ich einen einzelnen Elektrolyten in absolut reinem Wasser, Alkohol, Glycerin oder dergl. löse, so sind die Ionen dieses Elektrolyten die einzigen Träger des elektrischen Stromes in der Lösung. Dementsprechend treten auch nur die specifischen Wirkungen der Ionen dieses einen Elektrolyten in der Haut hervor, wenn ich durch diese Lösung den Strom in den menschlichen Körper schicke. Sobald jedoch auch noch andere Elektrolyten in der Lösung vorhanden sind, betheiligen auch diese sich an der Stromleitung und werden percutan einverleibt. Die Wirkung des erstgenannten Elektrolyten wird dementsprechend zurückgedrängt und zwar desto mehr, je ungünstiger das Mengenverhältniss im Vergleich zu den beigemischten Elektrolyten für ihn wird. Setze ich z. B. einer verdünnten elektrolytischen Farbstofflösung, die auf der Haut sehr deutliche polare Färbung gab (z. B. Methylenblau, Eosin, Chromsäure), Kochsalz zu, so kann ich die polare Färbung vollkommen unwirksam machen.

Man muss also bei orientirenden Versuchen streng auf reine Lösungen halten. Andererseits kann man die Versuchsbedingungen durch Mischung verschiedener Elektrolyten sehr vielfach variiren und so die Richtigkeit des iontophorischen Princips in mannigfacher Weise prüfen.

Eine percutane Einverleibung von nicht elektrolytischen Bestandtheilen einer Lösung (z. B. Zucker, Gummi u. dergl.) wurde niemals beobachtet.

Ebenso liess es sich nachweisen, dass die Lösungsmittel (Alkohol, Glycerin etc.) niemals mit dem Strom in merklichen Mengen einverleibt wurden.

Es treten also unter dem Einflusse des galvanischen Stromes weder vor der Anode noch vor der Kathode die *Lösungen* in die Haut ein, sondern es treten nur die Elektrolyte und zwar gleichzeitig an der Anode die Kationen, an der Kathode die Anionen *aus* den Lösungen in die Haut ein, proportional der Intensität und der Dauer des Stromes (Iontophorese).

Zum Belege dieses Satzes möge an Stelle vieler übereinstimmender einige besonders schlagende Beispiele von Versuchsergebnissen angeführt werden.

Befeuchtet man Bäusche von aschefreiem Filtrirpapier, welche man zwischen die Elektroden und die menschliche Haut einschaltet, mit wässerigen Lösungen von Anilinfarbstoffen, so tritt unter der Einwirkung des galvanischen Stromes wie gesagt eine Färbung der Haut an der Anode auf, wenn der Farbstoff den Charakter eines Kations hat, wie z. B. das Methylenblau; es tritt die Färbung an der Kathode auf, wenn der Farbstoff den Charakter eines Anions hatte, wie z. B. das Eosin. Obwohl nun diese Erscheinung bei den genannten und vielen anderen Farbstoffen mit ihrem sonstigen chemischen Verhalten (Acidophilie, Basophilie) vollkommen übereinstimmt und in den Gesetzen der Ionto-

phorese ihre ungezwungene Erklärung findet, könnte man doch auf den Gedanken kommen, dass jedes Mal, wenn die Färbung von der Anode aus eintritt, positive Kataphorese besteht, jedes Mal, wenn die Färbung von der Kathode aus eintritt wie beim Eosin, den Pikraten, den Chromaten und vielen anderen Anion-Farbstoffen negative Kataphorese die Ursache sei; dass also nicht nur die Ionen aus der Lösung, sondern die Lösung selbst das eine Mal von der Anode aus, das andere Mal von der Kathode aus eindringe. Diese Annahme würde gleichbedeutend sein mit der Annahme des Gesetzes, dass gefärbte Anionen überhaupt die Flüssigkeiten jedes Mal zur negativen Kataphorese veranlassen, während gefärbte Kationen die positive Kataphorese bestehen liessen. Die Absurdheit einer solchen Annahme wird recht einleuchtend, wenn man sich klar macht, dass mit demselben Rechte die Eigenschaft, negative Kataphorese zu erzeugen, auch allen anderen Anionen zugeschrieben werden müsste, da sich ja ihre percutane Einverleibung von der Kathode aus in den meisten Fällen direct oder indirect nachweisen lässt. Analog müsste man allen Kationen die Eigenschaft zuschreiben, positive Kataphorese zu erzeugen. Nun enthält aber jede elektrolytische Flüssigkeit in genau äquivalenten Mengen Anionen und Kationen. In jeder Eosinlösung stehen dem ⊖-Eosinat äquivalente Mengen von Kationen, und zwar entweder H⊕ oder Na⊕ u. s. w., je nach der Beschaffenheit des verwendeten Eosinpräparates, gegenüber. Dass diese Kationen ungefärbt sind, lässt bei den Versuchen ihre percutane Einverleibung weniger in's Auge springen, kann aber doch nicht wohl auf die Wirkungen derselben von maassgebendem Einfluss sein.

Nun kann man aber auch elektrolytische Lösungen herstellen, bei welchen sowohl das Anion als auch das Kation und zwar jedes anders gefärbt ist. So hat z. B. Rosin eine violette Verbindung von Methylenblau mit Eosin (also Methylenblau-Eosinat) hergestellt. Derartige Farbstofflösungen geben nun einen vortrefflichen Indicator zur Prüfung der vorliegenden Frage ab.

Schalte ich Bäusche, welche mit einer derartigen Lösung getränkt sind, zwischen die Haut und die Elektroden der galvanischen Kette, so bekomme ich nach genügender Einwirkung des galvanischen Stromes folgendes Ergebniss:

An der Anode ist die Haut durch Methylenblau rein blau gefärbt. Ebenso ist der Bausch, wo er die Haut berührte, nicht mehr violett, sondern rein blau. Man kann sich überzeugen, dass sich hier das rothe Eosin in der Richtung nach der Anode zu zurückgezogen hat. Methylenblau und Eosin sind also gleichzeitig in entgegengesetzten Richtungen durch die Flüssigkeit gewandert.

Umgekehrt ist an der Kathode die Haut durch Eosin rein roth gefärbt und ebenso der Bausch, wo er die Haut berührte. Das Methylenblau hat sich in der Richtung nach der Kathode zu zurückgezogen, während gleichzeitig das Eosin in umgekehrter Richtung in die Haut vordrang.

Es fand also nicht eine Bewegung der Lösung in der einen oder der anderen Richtung statt (Kataphorese), sondern eine gleichzeitige

entgegengesetzte Bewegung der Anionen und Kationen durch die Lösung hindurch (Iontophorese).

Solche Versuche lassen sich vielfach variiren. Sehr lehrreich fallen sie auch bei der Verwendung einfacher chemischer Körper, wie z. B. der Chromsäure, aus. Das Chromsäureanhydrid (CrO_3) löst sich in Wasser unter Aufnahme eines Wassermoleküls und bildet Chromsäure (H_2CrO_4), welche sich z. Th. in Hydrogenion $H\oplus$ und Chromation ($\ominus_2CrO_4$) dissociirt.

Wenn ich die Bäusche meiner Elektroden mit einer derartigen Lösung im reinen destillirten Wasser befeuchte, welche soweit verdünnt ist, dass sie nicht mehr deutliche Braunfärbung auf der Haut hervorruft, wenn sie mit dieser berührt wird, so erhalte ich nach Durchgang eines kräftigen galvanischen Stromes ein ganz eigenartiges Ergebniss.

An der Anode zeigt der Bausch auf der Seite, welche der Elektrode zugekehrt ist, eine lebhaftere Braunfärbung als ursprünglich, auf der Seite, welche der Haut zugekehrt ist, ist er mehr oder minder vollkommen entfärbt. Die Haut selbst zeigt keine Spur von Färbung. Dagegen zeigt sie punktförmige, den Hautporen entsprechende Aetzungen, genau in derselben Weise, wie man sie beobachtet, wenn man Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure u. s. w. in entsprechenden Verdünnungen von der Anode aus wirken lässt; mit anderen Worten: man bekommt die reine elektrolytische Säurewirkung des Hydroxylions $H\oplus$.

An der Kathode zeigt der Bausch dagegen auf der Seite, welche der Elektrode zugekehrt ist, deutliche Entfärbung. Auf der Seite, wo er der Haut zugekehrt ist, zeigt er deutliche Braunfärbung.

Die Haut selbst zeigt nicht die punktförmige Säurewirkung wie an der Anode, dagegen eine ausgeprägte diffuse Braunfärbung, genau so, wie man sie bei der Anwendung aller Chromate von der Kathode aus bekommt. Wir haben hier also die reine elektrolytische Wirkung des Chromation $\ominus_2CrO_4$.

Auch nach der Aetzung zeigen die beiden Stellen ein charakteristisches Verhalten, welches in der Iontophorese eine vollkommene und ungezwungene Erklärung findet.

An der Anode bleibt es bei den punkförmigen Verätzungen, welche in den nächsten Tagen ebensolche punktförmige Schörfchen erzeugen. Das Hydrogenion verliert seinen Säurecharakter und seine ätzende Kraft, sobald es sich mit den organischen Substanzen der Gewebe chemisch verbunden hat.

An der Kathode dagegen entsteht in dem ganzen Gebiete der Gelbfärbung eine diffuse Reizung, welche zunächst eine gleichmässige Sugillation eventuell auch eine Abstossung der oberen Epidermisschicht herbeiführt, und nach mehreren Tagen einen dunkel pigmentirten Flecken in der Haut zurücklässt.

Es ist ersichtlich, dass das körperfremde Chromat seine Wirkungen nicht auf die Eintrittsstellen beschränkt, sondern unter der Epidermis diffus reizend und färbend wirkt.

Das Ergebniss dieses Versuches ist typisch für das Verhalten der Elektrolyte überhaupt, wovon ich mich durch mannigfache Variationen überzeugt habe.

Er zeigt mit vollster Klarheit, wie in wässrigen elektrolytischen Lösungen ein einheitlicher chemischer Körper, in diesem Falle die Chromsäure H_2CrO_4, durch Iontophorese gleichzeitig von der Anode aus nur durch die eine Hälfte seiner Masse, das Kation, in unserem Beispiele H⊕, wirkt, und von der Kathode aus nur durch die andere Hälfte seiner Masse, das Anion, in unserem Beispiele $\ominus_2CrO_4$.

Es findet also bei den elektrischen Einverleibungen von Stoffen aus wässerigen Lösungen nicht ein Eindringen der wässerigen Lösung in die menschliche Haut statt, sondern ausschliesslich ein gleichzeitiges Eindringen der Kationen an der Anode und der Anionen an der Kathode aus der Lösung heraus in die Haut.

Die nichtwässerigen Lösungen verhielten sich principiell genau wie die wässerigen. Es traten auch hier regelmässig die charakteristischen polaren Reactionen durch Iontophorese ein, so dass eine Schilderung dieser Ergebnisse mir überflüssig erscheint.

Doch ergab die Anwendung dieser Lösungen noch die Möglichkeit, direct zu beobachten, ob ein Eindringen der Lösungsmittel in die Haut durch Kataphorese ermöglicht werden kann oder ausgeschlossen ist.

Eine kurze Erwähnung verdient zunächst die sogenannte Chloroform-Kataphorese, weil sie von den fraglichen Vorgängen am meisten Aufsehen erregt hat. Es sei nochmals betont, dass das reine Chloroform ein Nichtleiter der Elektricität ist und wenn Adamkiewicz (Neurologisches Centralblatt, 1886, No. 10) durch eine mit Chloroform befeuchtete Elektrode Ströme leitete, so war entweder das Chloroform mit Elektrolyten verunreinigt, welche den Strom leiteten, oder es trat der Strom nicht aus dem nichtleitenden Chloroform, sondern aus der leitenden Kohlenplatte der Elektrode in die Haut über. Im letzteren Falle konnte gar keine Chloroformkataphorese entstehen, weil eben kein Strom durch das nichtleitende Chloroform hindurchging.

Trotzdem soll durchaus nicht angezweifelt werden, dass bei solchen Versuchen sehr intensive Chloroformwirkung auf die Haut sich geltend machte. Ich kann in dieser Beziehung nur bestätigen, was schon viele Beobachter vor mir festgestellt haben. Bringt man Chloroform mit der Haut in Berührung, so tritt ohne jede Stromwirkung rasch eine sehr heftige Reizung der Haut ein.

Nun kann man ja das reine Chloroform durch Auflösung von Elektrolyten im gewissen Grade leitend, d. h. zum Träger von Ionen machen. Es ist demnach sehr wohl möglich, dass aus solchen elektrolytischen Farbstofflösungen durch Iontophorese auch polare Färbungen der Haut zu erzielen sind. Wenigstens scheinen mir gewisse Angaben von Adamkiewicz darauf hinzuweisen, dass bei einzelnen Versuchen, die er allerdings anders deutete, ein solcher Vorgang vorlag. (Vergl. O. Gerke, Die Frage der Resorption und Durchgängigkeit der Haut des Menschen. Dissertation. Berlin 1905.)

Ich selbst habe darauf verzichtet, solche Versuche durchzuführen, erstens weil deren Ergebniss keine principielle Bedeutung gewinnen konnte, dann aber vor allem, weil die Berührung mit dem Chloroform für die Haut so ausserordentlich schmerzhaft war, dass die Versuche

eine arge Quälerei mit sich gebracht hätten und an eine praktische Verwendbarkeit derselben nicht zu denken wäre.

Vollkommen ausreichende klare Ergebnisse erzielte ich mit anderen differenten Lösungsmitteln.

Gegen die Wirksamkeit der Kataphorese sprach schon die Beobachtung der einfachsten Versuche. Wenn ich einen indifferenten Elektrolyten, z. B. NaCl in einem differenten Lösungsmittel, wie z. B. Alkohol oder Glycerin auflöse, mit einer solchen Lösung die Bäusche an den Elektroden befeuchte und nun einen kräftigen Strom durchschicke, so erhalte ich an beiden Elektroden eine gleichmässig chemisch indifferente Wirkung. Wäre das differente Lösungsmittel mit dem Strom in die Haut eingedrungen, so hätte ich dadurch entweder an der Anode (falls die positive Kataphorese wirksam wäre) oder an der Kathode (falls die negative Kataphorese wirksam wäre) eine heftigere Reizung erzielen müssen.

Nun könnte man gegen die Beweiskraft dieses Versuches den Einwand erheben, dass es zur Erzielung der Kataphorese nöthig sei, den Strom periodisch etwa alle 5 Minuten zu wenden.

Ich habe auch diesen Versuch ausgeführt, ohne ein wesentlich anderes Resultat zu erhalten. Gegen diesen Versuch lässt sich nun allerdings wieder einwenden, dass ja nun beide Elektroden abwechselnd Anode und Kathode waren und es daher nicht Wunder nehmen kann, wenn beide genau dieselben Reactionen zeigen, auch für den Fall, dass von dem Lösungsmittel durch Kataphorese etwas eingedrungen sei.

Allen solchen Einwürfen begegnet eine dritte Versuchsanordnung. Der Bausch an der einen Elektrode wird mit einer Lösung von Kochsalz in Alkohol oder Glycerin, der Bausch an der anderen Elektrode mit einer Lösung von Kochsalz in Wasser befeuchtet. Es wird ein möglichst kräftiger Strom hindurchgeschickt und alle 5 Minuten gewendet.

Bei dieser Anordnung muss es sich deutlich erweisen, ob die Kataphorese — sei es nun die positive oder die negative — wirksam ist oder nicht. Ist sie wirksam, so muss an der einen Elektrode alkoholische oder glycerinige, an der anderen Elektrode wässerige Salzlösung in die Haut eindringen. Der Eintritt des Alkohols oder des Glycerins muss sich als Reiz geltend machen.

Die Ausführung der Versuche hat ein vollkommen negatives Ergebniss. Keine Spur eines besonderen Reizes ist an der Alkohol- bezw. Glycerin-Elektrode im Vergleich mit der Wasser-Elektrode zu entdecken.

Es ergeben also auch diese Versuche eine vollkommene Unwirksamkeit der Kataphorese als Mittel, Medicamente percutan dem Menschen einzuverleiben.

Practische Folgerungen aus den Versuchsergebnissen.

D i e K a t a p h o r e s e v o n M e d i c a m e n t e n m u s s a u s d e r L i s t e u n s e r e r e l e k t r o t h e r a p e u t i s c h w i r k s a m e n V e r f a h r e n g e s t r i c h e n w e r d e n.

Wir verzichten damit auf die imaginäre Fähigkeit, durch den galvanischen Strom die F l ü s s i g k e i t e n von der Anode aus in vollkommen unbekannten Mengen percutan einzuverleiben. Wir verzichten gleich-

zeitig auf die Methode, welcher diese imaginäre Fähigkeit zugeschrieben wird, und ihre Hilfsmittel: Kataphorische Elektroden, automatische Stromwender u. dergl.

Wir gewinnen dafür eine äusserst einfache Methode nach genau bekannten Gesetzen genau bekannte Substanzen theils von der Anode aus, theils von der Kathode aus, aus den Lösungen in die Haut überzuführen, auf Grund des Faraday'schen Gesetzes durch Ionenwanderung, durch Iontophorese.

Die allgemeine Bedeutung der Iontophorese beruht darin, dass sie ein Bindeglied zwischen zwei Hauptprincipien der Therapie, nämlich der medicamentösen Therapie und der physikalischen abgiebt. Die Ionen der Arzneimittel zeigen mit ihren elektrischen Ladungen die engsten Beziehungen zu den materiellen Wirkungen der elektrischen Ströme auf den Organismus. Dadurch wird für die Materia medica eine feste Stellung in der Elektrotherapie und umgekehrt auch der Elektrotherapie eine solche in der Materia medica gesichert. Wer auf dem Standpunkte steht, dass die arzneiliche und die physikalische Therapie nicht dazu da sind, einander zu bekämpfen und zu verdrängen, sondern im Gegentheil einander zu fördern und zu ergänzen, wird in der klar definirten Iontophorese im Allgemeinen einen Vorgang begrüssen müssen, dessen Studium und practische Ausnützung zur Klärung beider Gebiete der Therapie beitragen kann und insofern eine grössere allgemeine Beachtung verdient, als ihr bisher zu Theil wurde.

Was nun die speciellen Indicationen der Iontophorese betrifft, so muss zunächst bemerkt werden, dass infolge der herrschenden Unklarheiten bisher nur ein ganz geringer Theil der möglichen Indicationen geprüft worden ist.

Wir können zweckmässig die Indicationen der Iontophorese in drei Hauptgebiete eintheilen:

1. Medicamentöse Einwirkungen auf die Haut oder die Schleimhaut,
2. Medicamentöse Einwirkungen auf Theile unter der Haut oder Schleimhaut,
3. Medicamentöse Allgemeinwirkungen durch Uebergang in den Kreislauf.

Wenn in diesem Aufsatz bisher immer nur von der Haut und nicht von der Schleimhaut die Rede war, so geschah dies allein aus dem Grunde, weil die Schleimhaut im Gegensatze zur äusseren Haut Lösungen gut resorbirt und daher kein geeignetes Versuchsfeld für die grundsätzlichen Feststellungen über Kataphorese und Iontophorese abgiebt. Für die therapeutische Anwendung der Iontophorese bildet aber die Schleimhaut ein ebenso dankbares Gebiet wie die äussere Haut.

Von medicamentösen Einwirkungen auf die Haut durch Iontophorese kommen in Betracht:

a) Hautreize zur Erzielung reflectorischer Wirkungen, also Verwendung der Iontophorese als Derivans, Rubefaciens etc. Diese Verwendung der Iontophorese bietet die Möglichkeit ausserordentlich zahlreicher leicht zu beherrschender Variationen des Reizeffects, je nach der Verwendung mehr oder minder stark reizender Ionen (der Leichtmetalle,

Schwermetalle, Hydrogenion, der verschiedenen Ionen der Säureradikale, des Hydroxylion, des Hydrosulfidion u. s. w.), je nach den angewandten Strommengen und je nach der Grösse und Bedeutung des gereizten Hautbezirkes.

b) Die Anästhesirung der Haut durch narkotische Ionen entweder mit gleichzeitiger Anämisirung (Cocain ⊕, Zusatz von Adrenalin ⊕), oder ohne letztere (z. B. Eucain ⊕), zur Vorbereitung kleiner chirurgischer Eingriffe. Diese Anästhesirungsversuche gehören zwar zu den ältesten medicamentösen Einwirkungen durch den elektrischen Strom; sie sind schon vor Jahrzehnten vom Gesichtspunkte der Kataphorese aus vorgenommen werden, und gelingt in der That von der Anode aus, weil Cocain ein Kation ist. Die Technik entspricht aber zur Zeit noch nicht den Anforderungen der Chirurgie, und die Methode ist gegenüber der anderen Methode zur lokalen Anästhesie noch nicht concurrenzfähig; doch erscheint es durchaus nicht aussichtslos, durch geeignetere Combination der verwendeten Lösungen dies Ziel zu erreichen.

c) Die Behandlung von eigentlichen Haut- und Schleimhautkrankheiten und von solchen Leiden, welche diese Häute in Mitleidenschaft gezogen oder durchbrochen haben.

Hier kommt zunächst die Ausübung eines nutritiven Reizes auf schlecht ernährte Haut in Betracht, und dieser Indication vermögen dieselben zahlreichen Anordnungen zu dienen, welche soeben als Mittel zur Auslösung von Hautreflexen genannt wurden. Hier sind noch unerforschte Fundgruben. Bemerkenswerth sind z. B. die günstigen Ergebnisse, welche Leduc bei vorsichtiger Anwendung des Zinkion gegen Haarausfall erzielt hat.

Practisch sehr wichtig ist die Einführung adstringirender oder desinficirender Mittel in die erkrankte Haut und die Schleimhaut. Die practische Bedeutung der Iontophorese auf diesem Gebiete beruht darauf, dass sie das einzige bekannte Mittel bietet, erkrankte Hautstellen mit solchen Medicamenten gleichmässig und in willkürlichen Mengen zu imprägniren, während sonst die äussere Haut der Resorption fast aller Medicamente widerstrebt. Es kommt hier bei infectiösen Hautleiden die schonende Anwendung der specifischen Wirkung des Kupfers, des Aluminiums, des Silbers, des Quecksilbers in Betracht. Dieselben können sowohl durch die unversehrte Epidermis hindurchgeführt werden, als auch bei nässenden Eczemen, bei Ulcera u. dergl. von Substanzverlust begleiteten Erkrankungen der Haut. Ebenso sind sie indicirt bei katarrhalischen und spezifischen Erkrankungen der Schleimhäute, z. B. der Vagina und des Uterus.

Dasselbe gilt von einer Anzahl organischer Verbindungen, deren specifische Wirkung auf die Haut bekannt ist, des Chrysarobins, des Ichthyols, der Salicylsäure u. a. m. Sie alle können zur Entfaltung ihrer specifischen Wirkungen in die Haut und in die Schleimhaut einverleibt werden.

Schliesslich kommt aus diesem Indicationsgebiete noch die Zerstörung oberflächlich gelegener Neubildungen oder Bildungsanomalien in Betracht, welche mit Hilfe sehr kräftiger Einwirkungen der Schwermetalle oder

des Hydrogenions oder des Hydroxylions in jedem beliebigen Grade erzielt und in jedem Augenblicke zum Stillstande gebracht werden kann. Hierher gehören die ältesten practischen Anwendungen der Iontophorese. Denn die Elektropunktur beruht auf nichts Anderem, als auf der Einführung der soeben genannten Ionen in die Gewebe, welche man zerstören will. An der Kathode bildet sich Hydroxylion (⊖OH) und bewirkt centrifugal um sich greifende Laugenätzung. An der Anode entsteht, wenn man Nadeln aus edlem Metall verwendet, Hydrogenion (H⊕), wenn man Nadeln aus unedlem Metall verwendet, entstehen Schwermetallionen, welche charakteristische centrifugal fortschreitende Zerstörung des Gewebes durch Iontophorese erzeugen. Ganz dasselbe tritt ein, wenn man nicht nadelförmige Elektroden in die Haut einsticht, sondern blanke plattenförmige Elektroden auf die Haut oder Schleimhaut auflegt. Doch wird man in vielen Fällen es vorziehen anstatt dessen die Elektroden mit entsprechenden elektrochemisch ätzenden Lösungen zu befeuchten.

d) Die iontophorische Imprägnirung der Haut mit Badesalzen wurde von mir als Hilfsmittel in der Balneotherapie vorgeschlagen (Näheres siehe Deutsche Medicinal-Zeitung, 1900, No. 60).

2. Medicamentöse Einwirkungen auf Theile unter der Haut oder Schleimhaut.

Während die ätzenden Ionen, welche in die Haut eindringen, an der Stelle ihres Eintrittes sich mit den Albuminsubstanzen des Gewebes chemisch verbinden, und daher in der Regel an Ort und Stelle verbleiben, wird die Mehrzahl der nicht ätzenden Ionen bei Berührung mit den Säfteströmungen des Körpers von jenen fortgeführt. Hiermit verliert zwar der galvanische Strom im Wesentlichen seinen richtenden Einfluss auf diese Ionen. Man vermag jedoch Krankheitsherden, welche in nicht all zu grosser Tiefe unter der Haut liegen, iontophorisch einverleibte Stoffe in wirksamen Mengen zuzuführen.

Hierher gehört in erster Linie die von dem bekannten Erfinder Edison vorgeschlagene locale Behandlung gichtischer Gelenke durch Einführung des Lithiumion in die Umgebung des Gelenkes. Ebenso vermag man andere Ionen zur Erfüllung ähnlicher Indicationen derart wirken zu lassen, z. B. Iodion und Salicylion, letztere natürlich von der Kathode aus. Auch rheumatische und luetische Gelenkaffectionen sind solcher Behandlung zugänglich. Ebenso scheint die Methode bei Behandlung von ähnlichen Erkrankungen der Muskeln, der Pleura und dergl. gut verwendbar zu sein. Die Prüfung einer ganzen Reihe von anderen Ionen auf ihre Wirksamkeit (z. B. ⊖Ichthyolat) in solchen Fällen ist, soviel mir bekannt ist, bisher nicht vorgenommen.

Es sei noch bemerkt, dass in den besprochenen Anordnungen neben der medicamentösen Wirkung des Stromes häufig sich noch ein anderer heilsamer Einfluss desselben geltend macht, nämlich die interpolare Wirkung des Stromes selbst, welche zur Entspannung gespannter Gewebe und zur Erweichung bindegewebiger Bildungen führt. Diese Wirkung macht sich besonders an Gelenken geltend, welche durch chronische Processe ankylotisch geworden sind. Leduc hat in letzter

Zeit besonders darauf hingewiesen, und ich kann nach eigenen Beobachtungen das nur bestätigen, dass solche Gelenke unmittelbar nach der Anwendung langdauernder Ströme beweglicher werden, und dass ihre Beweglichkeit sich durch systematisch fortgesetzte derartige Elektrisirungen fortschreitend bessern kann.

Schliesslich gehören zu dieser Gruppe der Indicationen noch die Behandlung oberflächlicher Neuralgien (Trigeminusneuralgien, Intercostalneuralgien), bei welchen Iontophorese des Antipyrins, des Chinins, der Salicylsäure, u. s. w. sehr zweckmässig und häufig erfolgreich ist.

Bei tiefer sitzenden Neuralgien, wie z. B. der Ischias tritt die locale Wirkung der Medicamente desto mehr in dem Hintergrund je dickere und je blutreichere Gewebeschichten zwischen der wirksamen Elektrode und dem Krankheitsherde liegen. Immerhin kann es auch in solchen Fällen zweckmässig erscheinen, die Analgetica und Antineuralgica, welche man dem Patienten zuführen will, soviel wie möglich ihren Weg über den Krankheitsherd selbst nehmen zu lassen. Und diese Möglichkeit bietet auch bei tiefsitzenden Neuralgien die Iontophorese immerhin in höherem Grade als die Aufnahme der entsprechenden Arzneimittel durch innere Zuführung vom Magen-Darmtractus aus.

3. Medicamentöse Einwirkungen durch Uebergang in den allgemeinen Kreislauf. Alle Medicamente, welche wir zu dem soeben besprochenen Zwecke unter die Haut einführen können, gehen auch in die Strömungen der Säfte und in den allgemeinen Kreislauf über. Sie können daher auch specifische allgemeine Wirkungen ausüben.

Die Fälle, wo die Iontophorese indicirt erscheint, ausschliesslich diese allgemeine Wirkungen zu erzielen und so die innere Medication, die subcutane Einspritzung und ähnliche Methoden zu ersetzen, bilden heutzutage wohl noch Ausnahmen. Es ist ja eine nicht nur theoretisch, sondern auch practisch höchst bemerkenswerthe Thatsache, dass eine physikalische Heilmethode, wie die Elektrotherapie durch die Eigenschaft der Iontophorese, medicamentöse Allgemeinwirkungen zu erzielen im Stande ist, wie z. B. die Wirkung des Morphins, des Quecksilbers, des Jodes u. a. m. Die Benutzung solcher medicamentöser Wirkungen ist schon seit langer Zeit empfohlen worden, und zwar sind meist die sogenannten hydroelektrischen Bäder zu solchen Zwecken als besonders geeignet bezeichnet worden. Neuerdings wird wieder als ein besonderer Vorzug der sogenannten Vierzellenbäder nach Schnée die Ausführbarkeit elektromedicamentöser Bäder gerühmt. Wenn trotzdem solche Kuren bisher in die Praxis sich nicht wesentlich haben einbürgern können, so mag der Hauptgrund darin liegen, dass sie bisher irrthümlich auf den unklaren Begriff der kataphorischen Einverleibung zurückgeführt wurden, und daher dem behandelnden Arzte keine Handhaben zu einer klaren Technik mit sicheren Erfolge bieten konnten. Ein weiterer Grund liegt aber sicher darin, dass gerade hydroelektrische Bäder, gleichgiltig, ob es ein-, zwei- oder vierzellige Bäder sind, im höchsten Grade unökonomisch und unzweckmässig zur Einverleibung von Medicamenten sind. Höchstens bei Medicamenten, deren Preis so gering ist, dass es nicht darauf ankommt das Hundertfache der benöthigten Dosis nutzlos zu

vergeuden, könnten zur Anwendung in hydroelektrischem Bädern empfohlen werden.

Bei einer geklärten, einfachen und sparsamen Technik wird jedoch der Iontophorese auch für medicamentöse Allgemeinwirkung ein bestimmter Kreis von Indicationen entstehen. Denn sie hat vor jeder der concurrirenden Methoden bestimmte Vorzüge, auf die ich nach den vorhergehenden Auseinandersetzungen wohl nicht nochmal zurückzukommen brauche. Diese Vorzüge würden sie zwar gewiss niemals zur allgemein bevorzugten Methode machen, aber doch für manche Fälle zur einzig zweckmässigen. So scheint mir dem Falle, dass man die Aufnahme eines Arzneimittels von einer beliebigen äusseren Stelle aus erzielen, in ihrer Geschwindigkeit ganz nach Belieben regeln, und in jedem beliebigen Augenblick abbrechen will, so weit ich sehe, nur durch die Iontophorese entsprochen zu werden.

Die Technik der percutanen Einverleibung von Medicamenten mit Hilfe des elektrischen Stromes kann und muss sich nach dem bisher Ausgeführten einzig und allein auf die Gesetze der Iontophorese aufbauen. Alle Complicationen, welche den Rücksichten auf die Kataphorese entsprungen sind, müssen als überflüssig und schädlich bei Seite gelassen werden.

Diese Technik gestaltet sich überaus einfach. Man braucht in der Regel ausser einem gewöhnlichen aber guten galvanischen Apparat mit dem üblichen Zubehör keinerlei besondere Instrumente. Für eine Reihe von Specialzwecken kann man sich geeignete Elektroden leicht und sehr zweckmässig improvisiren. In anderen Fällen wie z. B. für gynäkologische Zwecke sind die geeigneten Elektroden ebenso einfach, wie die Specialelektrode für die sonstige electrische Behandlung in den betreffenden Gebieten.

In der Regel bedient man sich einer indifferenten grossen, feuchten Elektrode, welche in derselben Weise, wie es sonst bei anderen elektrischen Behandlungen häufig geschieht, an einem geeigneten Platze, z. B. auf dem Bauche, der Brust, dem Rücken fixirt wird, und einer differenten Elektrode, von welcher aus man den medicamentösen Erfolg erzielen will, und welche je nach dem Zwecke, den man im Auge hat, verschieden behandelt wird. Beide Elektroden als differente Elektroden zu behandeln, wie das für die Kataphorese empfohlen worden ist, hat nur ausnahmsweise eine Berechtigung, nämlich dann, wenn man gleichzeitig mit zwei verschiedenen Stoffen, einem Anion und einem Kation auf den menschlichen Körper einwirken will. Man kann sich ja Fälle denken, in denen man etwa gleichzeitig das Quecksilberion und das Iodion oder gleichzeitig das Chininion und das Salicylion, oder etwa wie das bei der Elektropunktur manchmal geschieht, gleichzeitig das Hydrogenion und das Hydroxylion einwirken lassen will.

Abgesehen davon wird man auch bisweilen Ursache haben, die indifferente Elektrode abweichend von der Regel zu behandeln, ihr eine besondere Form und einen besonderen Platz zu geben, dann nämlich, wenn man erwarten kann, dadurch die medicamentösen Ionen, welche von

der differenten Elektrode aus eindringen, besser auf den Krankheitsherd leiten zu können.

In der Regel wird aber nur einer differenten Elektrode die besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden sein.

Der einfachste Fall liegt vor, wenn man als differente Elektrode eine einfache blanke Metallelektrode verwendet.

Diese Elektroden erzeugen auf der Haut und den Schleimhäuten eine Wirkung, die man genau abmessen und modificiren kann und welche von einer leichten Reizung oder medicamentösen Adstringirung bis zur vollkommenen flüssigen oder trockenen Verätzung der Häute nach Belieben gesteigert werden kann.

Von der Kathode aus bewirken alle reinen Metallelektroden Laugenätzung durch Eindringen des Hydroxylions ⊖OH, also alkalische Verflüssigung der Gewebe. Diese Verflüssigung beginnt punktförmig an den Mündungen der Hautdrüsen und breitet sich dann von dort auf die umliegenden Gewebstheile aus. Lässt man nun schwache Ströme kurze Zeit wirken, so erhält man einen eigenthümlichen Hautreiz durch sehr geringe Mengen von Hydroxylion. Lässt man grössere Strommengen wirken, so erhält man vollständige Zerstörung der Gewebe.

Von der Anode aus wirken dagegen die rein metallischen Elektroden ganz verschieden, je nach dem Metalle, aus dem sie hergestellt sind.

Gold und Platin zeigen Säurewirkung, weil sich an ihnen sofort bei Beginn des Stromes Hydrogenion H⊕, das eine Säure ist, bildet und durch Iontophorese in die Haut eindringt. Schon das Silber ist nicht mehr ganz edel und entwickelt durch die Elektrolyse Silberion, welches in der Haut die charakteristische Silberätzung zu erzeugen vermag. Die unedlen Metallarten erzeugen vollkommen charakteristische Metallätzungen, so z. B. Kupfer auf der unversehrten Epidermis eine pergamentartige, fest abgeschlossene Mumificirung der Haut, die erst nach Tagen oder Wochen abgestossen wird, falls sie in die tiefen Schichten der Haut eingedrungen ist.

Besonders gelobt werden (Leduc u. A.) die Wirkungen des Zinks auf die Schleimhäute und bei den verschiedenen Arten von Katarrhen des Uterus und der Vagina. Es werden zu diesem Zwecke Sonden aus Zink in den Uterus oder die Vagina eingeführt, welche bis auf die Stellen, welche ihre chemische Wirksamkeit entfalten sollen, mit einer isolirenden Schicht überzogen sind. Diese Elektrode bildet selbstverständlich die Anode, denn alle Metallionen dringen ja von dieser aus in die Haut ein.

Diese Elektrode entwickelt nun proportional den Strommengen, welche man anwendet, ihre adstringirenden, desinficirenden oder auch ätzenden Eigenschaften. Bei grösseren Strommengen wird dabei durch die Elektrolyse ihre Oberfläche rauh und haftet der Schleimhaut fest an. Man kann sie aber leicht dadurch wieder lösen, dass man am Ende der Sitzung den Strom ganz kurze Zeit in umgekehrter Richtung durchgehen lässt, so dass die differente Elektrode jetzt die Kathode ist. Diese Stromwendung hat aber nur den genannten Zweck und hat mit den

Stromwendungen, welche zur Erzielung der Kataphorese empfohlen wurden, durchaus nichts gemein.

Mir selbst fehlen Erfahrungen auf gynäkologischem Gebiete. Doch möchte ich das Verfahren wegen der sehr ernst zu nehmenden Autoren, die es empfehlen, und wegen der wissenschaftlichen Logik, die ihnen innewohnt, zur Nachprüfung empfehlen. Andere gynäkologische Proceduren auf diesem Gebiete, so die Erweiterung des Muttermundes durch Elektrolyse sind von Specialisten schon vielfach geübt. Doch scheint mir auch hier vielfach noch ein gewisses Vorurtheil gegen die Verwendung elektrischer Ströme vorzuliegen. Sollte eine nähere Bekanntschaft mit den elektrochemischen Vorgängen, welche bei klarer Betrachtung ausserordentlich übersichtlich und handlich sind, hierin Wandel schaffen, so wäre das im Interesse der exacten Elektrotherapie sehr willkommen.

Die mannigfachen Anwendungen der Elektropunktur in der Gynäkologie, der Chirurgie und der Dermatologie sind so vielfach der Gegenstand des Interesses berufener Fachleute gewesen, dass ich über deren Technik nichts hinzuzufügen habe. Ich möchte nur das eine nochmals betonen, dass ihre Wirkungen vollkommen in das Gebiet der Ionenwanderung, der Ionthophorese gehören.

In vielen Fällen, wo man derartige elektrochemische Wirkungen auf die Haut erzielen will, wird man indessen vorziehen, nicht die blanken Metalle selbst anzuwenden, sondern statt dessen die Elektrode mit einem reinen hydrophilen Faserstoffe zu überziehen, welcher mit einer Lösung getränkt wird, die das Metall als Salz oder eine Säure enthält. Ebenso wird man, falls man von der Kathode aus die Laugenwirkung des Hydroxylions erzielen will, häufig versuchen, die Kathode mit Laugenlösungen (NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$) zu versehen, welche das Hydroxylion enthalten. Mit dieser Anordnung kann man einen viel gleichmässigeren Contakt der Medicamente und der Haut, der Schleimhaut oder der Ulcera u. dergl. erzielen.

Unumgänglich nothwendig ist dies Verfahren überall da, wo man nicht nur Hydrogenion, Hydroxylion oder die Ionen der Schwermetalle einführen will, sondern auch Leichtmetalle (Na, K, Li) Säureradikale (Cl, I, Br) oder organische Radikale (Chininion, Adrenalinion, Salicylion u. s. w.).

Der hydrophile Stoff, den man zu diesen Zwecken verwendet, muss in erster Linie durchaus chemisch rein sein. Geeignet ist chemisch reine Watte, chemisch reiner hydrophiler Verbandstoff und chemisch reines Filtrirpapier. Die üblichen Ueberzüge der Elektroden sind für diese Zwecke durchaus nicht verwendbar. Sie sind von vornherein nicht frei von störenden Elektrolyten, und sie werden im Gebrauche durch und durch mit solchen verunreinigt. Höchstens kann man sie im Nothfalle auf einen Bausch reiner hydrophiler Stoffe aufsetzen. Besser ist es aber, die blanke metallische Elektrode mit diesem Bausch direct im einzelnen Falle zu verbinden.

Wenn nicht der Preis des Arzneistoffes, den man anwenden will, zur äussersten Sparsamkeit zwingt, bringe man sehr dicke Lagen dieser

Stoffe, am besten mehrere Centimeter dicke Lagen auf, besonders wenn man nicht ätzen will. Man muss bedenken, dass die Lösung während der Stromwirkungen sich zersetzt, dass von der Haut aus Ionen in die Lösungen eindringen, dass an den Kathoden durch Elektrolyse neue Ionen gebildet werden. Je grösser der Abstand zwischen der Elektrode und der Haut ist, desto sicherer ist man, dass keine anderen Ionen als diejenigen, mit welchen man die Elektroden ursprünglich versehen hat, in die Haut eindringen und dort die beabsichtigte Wirkung stören können.

Ferner ist es wichtig, dass die hydrophile Schicht recht gleichmässig dick sei. Sonst ist der Contakt an verschiedenen Stellen der Haut nicht gleichmässig, und einzelne Hautstellen werden von intensiveren Stromwirkungen getroffen als die anderen. Daher tragen auch die einzelnen Hautstellen die chemischen Wirkungen nicht gleichmässig, und es kommt leicht zur Ueberreizung einzelner Stellen.

Vor Allem achte man bei dieser Anordnung darauf, dass die metallische Elektrode nirgends die Haut direct berühre. Wo dies geschieht, entwickelt sich sofort eine grosse Stromdichte und gleichzeitig die intensiv ätzende Wirkung der Metalle. Das kleinste Versehen in dieser Beziehung kann besonders bei Anwendung grosser Strommengen schweren Schaden anrichten.

Bausch und Elektrode befestigt man bei längeren Sitzungen am besten durch Binden, Gummibänder und dergl. an den Körper. Die Elektroden werden hierbei an Stelle der Elektrodenhalter mit kleinen Polklemmen versehen.

Handelt es sich um sehr kostbare Medicamente (Cocain u. dergl.), so kann man dieses mit einigen Lagen Filtrirpapier auf die Haut bringen und darauf einen mit Wasser befeuchteten, wohl ausgedrückten Bausch legen, auf welchem die Elektrode ruht.

Wenn man eng begrenzte Bezirke der Haut treffen will, empfiehlt es sich, zwischen die Haut und den Bausch einen wasserdichten Stoff zu bringen, der einen Ausschnitt von der gewünschten Grösse und Form enthält, durch welchen allein dann der Strom in die Haut eintreten kann.

Will man grössere, besonders geformte Flächen behandeln, so schafft man sich am besten die passende Elektrode selbst.

Als typisches Beispiel möchte ich folgende Anordnung zur Behandlung von Gelenken, wie z. B. des Kniegelenkes, empfehlen.

Man umwickelt das Gelenk mit mehrfacher Lage reiner hydrophiler Watte. Diese wird mit einer Lösung derjenigen Flüssigkeit getränkt, welche man anwenden will (Salicylsäure, Chinin, Jodkali u. s. w.), und vor dem Umlegen ausgedrückt, so dass sie nicht mehr tropft. Nun legt man über diese Watte ringsum einen Stanniolstreifen so breit, dass er auf keinen Fall über die Watte übergreifen kann. Man wickelt dann den ganzen Verband mit einer Gummibinde zu und wickelt dabei eine kleine Elektrode mit ein, die im Contakt mit dem Stanniolstreifen und an der Leitungsschnur befestigt ist.

So hat man eine ausgezeichnete, ringsum gut anschliessende Elektrode, durch welche man gleichzeitig die iontophorische und die oben erwähnte erweichende Wirkung des Stromes bei geeigneter Dosirung zur Geltung kommen lässt.

Für andere Körpertheile ergeben sich die geeigneten Anordnungen von selbst. Mit Hilfe des Stanniols kann man jederzeit sich jedem Bedürfnisse anpassen, ohne eines Technikers zu bedürfen.

Für die Lösungen, die man anwendet, kommen folgende Gesichtspunkte in Betracht. Nach dem Faraday'schen Gesetze ist die Concentration der Lösung gleichgiltig für den Erfolg der elektrochemischen Wirkung. Die Iontophorese ist ja ausschliesslich den angewendeten Strommengen (Intensität × Zeit) proportional, ganz abgesehen von der Concentration der angewendeten Lösung.

Für die practische Verwendung der Iontophorese können wir daraus den Schluss ziehen, dass wir eine sehr weitgehende Freiheit in der Wahl der Concentrationen haben, ohne befürchten zu müssen, dass wir dem Princip der Iontophorese damit zu nahe treten. Diese Freiheit ist uns sehr willkommen, denn für die therapeutische Verwendung ist die Concentration der Lösung uns durchaus nicht immer gleichgiltig. Wollen wir z. B. durch Iontophorese einen Aetzeffect erzielen und dessen Wirkungen beherrschen, so dürfen wir keine Lösung verwenden, welche schon an und für sich ätzend auf die Haut wirkt, wie z. B. concentrirte Säuren oder Laugen. Wir werden die Lösungen solcher Substanzen so stark verdünnen, dass sie während ihrer Application nicht mehr von selbst ätzend wirken, sondern nur unter dem Einflusse des elektrischen Stromes, die Säure nur von der Anode, die Lauge nur von der Kathode aus. Dann können wir mit Hilfe des Galvanometers und der Uhr die Aetzeffecte ganz beliebig dosiren, und unterbrechen, so bald wir es wollen.

Von Mitteln, bei welchen diese Rücksichten nicht in Betracht kommen, thut man gut, starke Concentrationen zu wählen, weil man dann desto sicherer ist, dass das betreffende Mittel das Uebergewicht behält, auch wenn im Laufe der Sitzung fremde Ionen der Lösung sich beigemischt haben.

Ist die Concentration der Lösung für den Erfolg der Iontophorese von nebensächlicher Bedeutung, so ist desto wichtiger die Reinheit der Lösung von unerwünschten Elektrolyten. Jede elektrolytische Verunreinigung vermindert die Wirksamkeit der Medicamente. Ganz besonders die grossen, langsam wandernden Ionen der organischen Elektrolyte werden durch Beimengung unorganischer Verunreinigungen der Lösung sehr leicht unwirksam gemacht. Es ist daher zur Erzielung genauer Ergebnisse unerlässlich, chemisch reine Präparate der Medicamente und ein chemisch reines Lösungsmittel, in erster Linie also destillirtes Wasser anzuwenden. Ebenso müssen die hydrophilen Stoffe, welche die Lösung aufnehmen, deshalb durchaus chemisch rein sein.

Man kann aber durch absichtliche Mischung verschiedener elektrolytischer Medicamente in der Lösung deren Wirkung beliebig modificiren. Will man z. B., dass eine Quecksilbersalzlösung von der Anode aus die Haut nicht iontophorisch verätzt, so setzt man der Lösung Kochsalz zu.

Als Lösungsmittel wird in der Regel destillirtes Wasser dienen. Ob die Verwendung anderer Lösungsmittel, z. B. des Alkohols und des Glycerins, für manche Fälle practische Vortheile bringt, vermochte ich bisher nicht zu entscheiden. Vielleicht bieten in der Praxis solche Lösungen bisweilen gewisse Vortheile, wenn man z. B. die erkrankte

Haut nicht mit Wasser in Berührung bringen oder wenn man Medicamente anwenden will, die in Wasser sehr schlecht, dagegen gut in Alkohol u. s. w. löslich sind (z. B. Salipyrin).

Die Anwendung complicirter Lösungen, wie z. B. der Tincturen (Benzoës, Opii, Digitalis) unserer Pharmakopoe hat den Nachtheil, dass wir die Betheiligung der einzelnen Elektrolyten in der Wirkung nicht so klar übersehen wie bei einfachen Lösungen. Das ist aber schliesslich kein Grund, dass man nicht empirisch die Wirksamkeit solcher Medicamente für die Iontophorese gerade so gut und exact ausnutzen könnte wie für die innere Medication. Denn vorausgesetzt, dass die Zusammensetzung der Präparate constant ist, wird auch ihre iontophorische Wirksamkeit constant sein, und man wird allgemeingiltige Vorschriften über ihre Verwendung feststellen können. Vorläufig fehlt es mir noch an genügendem Material für solche Vorschriften.

Die Dosirung der Iontophorese geschieht mit Hilfe des Galvanometers und der Uhr. Die einverleibten Mengen des angewendeten Medicamentes sind mathematisch genau proportional der Intensität des Stromes, welche wir am Galvanometer, und seiner Dauer, welche wir an der Uhr ablesen. So kann eine äusserst scharfe Controle und Regulirung des Vorganges erfolgen. Eine Verlangsamung der percutanen Aufnahme des Medicamentes bei gleichbleibender Stromintensität, wie sie der Kataphorese nachgesagt wurde, ist bei der Iontophorese ausgeschlossen. Denn die Wanderung der Ionen, welche diesem Vorgange zu Grunde liegt, ist ja, wie wir oben gesehen haben, nicht eine Folgeerscheinung oder eine Begleiterscheinung des galvanischen Stromes im feuchten Leiter, sie ist der Strom selbst, und eine Verlangsamung dieser Wanderung müsste mit Naturnothwendigkeit ein Sinken der Intensität zur Folge haben.

Es wird sich in der Regel empfehlen, die Stromintensität während der Sitzung genau constant zu erhalten. Dann kann man sich darauf verlassen, dass die Iontophorese genau proportional der Dauer der Sitzung verläuft.

Die einzige Störung, welche diese Berechnung erleiden könnte, wäre ein Eindringen störender Elektrolyte in unsere Lösung während der Sitzung. Diese Störung lässt sich aber technisch vermeiden (s. o.)

Die örtlich Wirkung der Iontophorese auf die Haut hängt aber nicht nur von dem Producte Intensität × Zeit ab, sondern von der Fläche, auf welche sich die eingedrungenen fremden Ionen in der Haut vertheilen, mit anderen Worten von dem Querschnitte der Eintrittsstelle des Stromes. Dieselbe örtliche Wirkung welche wir mit einer bestimmten Strommenge (Menge = Intensität × Zeit) auf eine Eintrittsstelle von dem Querschnitte = 1 qcm ausüben, werden wir c. p. auf eine Eintrittstelle von dem Querschnitte = 2 qcm erst mit der doppelten Strommenge, bei einer Eintrittsstelle von dem Querschnitte = 3 qcm erst mit der dreifachen Strommenge erzielen u. s. w.

Die örtliche Wirkung ist also der Intentität und der Dauer des Stromes direct, dem Querschnitte indirect proportional $\left(= \frac{I \times Z}{Q}\right)$. Da wir den Quotienten $\frac{\text{Intentität}}{\text{Querschnitt}}$ die Dichte des Stromes nennen, kann

man diesen Satz auch so ausdrücken: Die örtliche Wirkung der Iontophorese auf die Haut ist proportional der Dichte und der Dauer des Stromes (D × Z). Doch kommt für die Toleranz der Haut gegenüber diesen Wirkungen noch der Umstand in Betracht, dass die Haut aus physiologischen Gründen besser die längere Wirkung kleinerer Stromdichte, als die entsprechend kürzere Wirkung grösserer Stromdichte verträgt.

Was nun die absoluten Mengen anbetrifft, welche unter gegebenen Verhältnissen durch Iontophorese einverleibt werden, so ist deren Berechnung folgender Satz zu Grunde zu legen:

Bei einer Stromintensität von 1 Ampère (= 1000 Milliampère) würde sich an den Elektroden in jeder Sekunde ein Hunderttausendstel Grammäquivalent der Elektrolyten, deren Lösung die Elektroden befeuchtet, ausscheiden. Verwenden wir z. B. eine Lösung von Jodkalium (KJ Aequivalentgewicht = 39 + 127 = 166) so würden davon 0,00166 g in jeder Sekunde an den Elektroden zur Ausscheidung kommen, und zwar derart, dass 0,00039 g Kalium (Aequivalentgewicht = 39) an der Kathode und gleichzeitig 0,00127 g Jod (Aequivalentgewicht = 127) an der Anode zur Ausscheidung kämen. Mit einem Milliampère würde also der tausendste Theil dieser Gewichtsmengen in jeder Sekunde zur Abscheidung kommen (0,00000039 g Kalium und 0,00000127 g Jod); durch Multiplicirung dieser Zahlen mit der Anzahl der Milliampère und der Anzahl der Sekunden, welche zu der entsprechenden Sitzung verwandt werden, kann man sich die Menge Jodkalium, die zersetzt wurde und nach demselben Schema auch die Menge jeder anderer Elektrolyten, die man verwendet, genau berechnen. Bei einer Stromintensität von 50 MA würden in 10 Minuten = 600 Sekunden also

$$50 \times 600 \,.\, 0{,}00000039 = 0{,}0117 \text{ g Kalium und}$$
$$50 \times 600 \,.\, 0{,}00000127 = 0{,}0381 \text{ g Jod}$$

zur Ausscheidung kommen.

Die Ionenverschiebungen welche in dieser Ausscheidung an den Elektroden zum Ausdrucke kommen, machen sich durch den ganzen elektrolytischen Leiter hindurch geltend, und dannach wandern auch entsprechende Mengen der medicamentösen Ionen durch Iontophorese in die Haut ein.

Thatsächlich würde die Anwendung von 50 MA × 10 Minuten bei Verwendung einer Jodkalilösung, wie wir sie oben als Beispiel gewählt haben, der iontophorischen Einverleibung von 0,0381 g Jodion entsprechen.

Demnach wäre die Berechnung der eingeführten Dosen ziemlich einfach, man brauchte nur jeweilen den Factor $\frac{\text{Ampère} \times \text{Sekunden}}{100\,000}$ mit dem Aequivalentgewicht des angewendeten Ions zu multipliciren, wenn nicht ein störender Umstand dazwischen käme.

Die Berechnung trifft nämlich nur zu, wenn die Wanderungsgeschwindigkeit der beiden Ionen, welche unsere Elektrolyten zusammensetzen dieselbe ist. Das trifft für Jodkalium ziemlich zu, für sehr viele andere Elektrolyte aber nicht.

Wählen wir z. B. eine Lösung von Salzsäure ($H\oplus + \ominus Cl$), so wandert das Hydrogenion nahezu 5 Mal so schnell als das Chlorion, und

wird dementsprechend 5 Mal schneller einverleibt als dieses. Wählt man eine Lösung von Natronlauge (Na⊕ + ⊖OH), so wandert das Hydroxylion annähernd 4 Mal so schnell als das Natriumion u. s. w. Am meisten fällt dies Missverhältniss bei organischen Elektrolyten in Betracht, insbesondere bei organischen Säuren. Denn das Hydrogenion ist das schnellste aller Ionen, während die Ionen der organischen Säureradicale äusserst träge sind. Die Iontophorese dieser Radicale aus organischen Säurelösungen geht daher sehr langsam vor sich.

Dieser Umstand erschwert die Berechnung sehr, besonders da für eine grosse Reihe von Ionen die Wanderungsgeschwindigkeit noch nicht festgestellt ist. Bei diesen ist man also auf Empirie oder auf Verwendung annähernder Werthe angewiesen, während man bei den anderen gut thut, sich die bekannten Werthe tabellarisch aufzuschreiben um die Rechnung im einzelnen Falle zu erleichtern.

Wichtiger für die Praxis als diese Berechnungen ist jedoch die directe Beobachtung des Erfolges der Iontophorese, und dieser hängt eben durchaus von dem chemischen Charakter der medicamentösen Lösung ab. Als Beispiel einige Zahlen über die Wirkung bestimmten Dosen bei einem Querschnitte der Strombahn in der Haut = 1 qcm:

5 prom. Lösung der Natronlauge bedingt von der Kathode aus bei 2,5 MA Intensität in 1 Minute etwa stecknadelkopfgrosse Aetzungen an den Ausführungsgängen der Drüsen.

Etwas schwächer wirkt 4,5 prom. Salzsäurelösung von der Anode aus in derselben Dosis.

Verdünnte Eisenchloridlösung zieht bei 5 MA in 10 Minuten eine trockene Nekrose der Haut.

Quecksilberchloridlösung bei 1—2 MA in 16 Minuten nur leichte Reizung, keine Aetzung, bei 2,5 MA in 10 Minuten angewandt erzeugt sie Aetzung.

Man ersieht aus diesem Versuche, dass die Toleranz der Haut grösser ist, wenn kleine Stromdichten lange Zeit, als wenn grosse Stromdichten kurze Zeit angewandt werden.

Zinksulfatlösung, 10 MA, 10 Minuten ergab Verschorfung.

Jodnatrium kann in sehr grossen Dosen von der Kathode aus wirken, ohne die Haut stark zu reizen. Man kann bei der Jodiontophorese so grosse Stromdichten nehmen, als der Patient ohne grosse Schmerzen verträgt; nur muss man sich vor den ätzenden Wirkungen des secundär entstehenden Hydroxylions schützen.

Aufs dringendste ist zu warnen vor der Iontophorese stark toxischer Ionen. Thierversuche haben, wie schon erwähnt, gezeigt, dass z. B. das Strychninion von der Anode aus, das Cyanation von der Kathode aus den sofortigen Tod des Versuchsthieres herbei zu führen vermag. Diese Versuche sind gewiss Beweise der thatsächlichen Wirksamkeit der Iontophorese, mahnen aber desto mehr zur Vorsicht bei ihrer Anwendung.

XXIV.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Untersuchungen über den Einfluss einiger Bäder und hydriatrischer Proceduren auf die Oxydation des Benzols im Organismus.

Von

Dr. **W. Siegel,**
Arzt in Bad Reichenhall.

Auf Grund der schon von Schultzen und Naunyn[1]), Baumann und Herter[2]) beobachteten Thatsache, dass die aromatischen Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol) sich im Thierkörper genau so wie im Experiment ausserhalb desselben verhalten, verabreichten Nencki und sein Schüler Giacosa[3]) Benzol (C_6H_6) an Patienten der Berner Klinik, nachdem sie sich zuvor noch überzeugt hatten, dass selbst Dosen von 6,0 g unschädlich sind. Das Benzol bleibt einige Tage im Körper und wird langsam oxydirt; ein Drittel der eingeführten Menge verlässt den Körper als Phenol (C_6H_5OH), ein weiteres Drittel als Brenzkatechin und Hydrochinon ($C_6H_4(OH)_2$). Ueber den Verbleib des letzten Drittels ist man auf Vermuthungen angewiesen, Nencki selbst meint, es sei möglich, dass ein Theil des Benzols wegen seiner ungemeinen Flüchtigkeit unverändert durch die Lunge wieder ausgeschieden werde, es sei aber auch nicht ausgeschlossen, dass dieser Theil zu Kohlensäure und Wasser verbrenne. Brenzkatechin und Hydrochinon, die als Aetherschwefelsäuren oder als Paarlinge der Glykuronsäure im Urin auftreten, lassen sich schwer isolirt darstellen, die Menge des ausgeschiedenen Phenols hingegen ist unter gleichen Bedingungen bei ein und demselben Versuchsobject stets dieselbe und lässt sich leicht aus dem Urin gewinnen.

Schaffer[4]), der Hunde mit Phenol fütterte, konnte zeigen, dass im Kothe kein Phenol erscheint.

Mit dieser Methode konnten Nencki und seine Schüler Sieber[5]),

1) Reichert u. du Bois-Reymond's Archiv. 1867.
2) Zeitschrift f. phys. Chemie. I.
3) Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. phys. Chemie. 1880. Bd. IV.
4) Journal f. pr. Chemie. 1878. S. 282.
5) Nencki u. Sieber, Pflüger's Archiv. Bd. 21.

Simanowsky und Schoumoff[1]) den Beweis führen, dass bei Pneumonie, Chlorose, perniciöser Anämie die Oxydationen unverändert bleiben, während sie bei Leukämie und durch Alkohol sehr stark herabgesetzt werden. Dasselbe wiesen sie für die Narkotika nach, die nach Cl. Bernard die Irritabilität der Gewebe dadurch stören, dass sie das Protoplasma zum Gerinnen bringen. Bei Phosphor-Vergiftung markirt sich schon zu Beginn der Intoxication eine beträchtliche Herabsetzung der Oxydation, die auf der Höhe der Erkrankung gänzlich darniederliegt. Auch der Einfluss des Arsens und Morphiums wurde auf diese Weise untersucht.

Die Menge des ausgeschiedenen Phenols schwankt bei Verabreichung von 2,0 g Benzol bei Gesunden zwischen 0,6—0,9 g in toto, sie ist aber individuell verschieden. In den ersten 24 Stunden ist die Ausscheidung am reichlichsten, sie dauert 3—5 Tage.

Aus Thierexperimenten ergab sich, dass die Menge des Urins gar keinen, Hunger und unzureichende Ernährung „nur einen geringen" Einfluss auf die Entstehung des Phenols ausüben, wodurch „gerade die allgemeine Anwendbarkeit der Methode nicht eingeschränkt wird".

Auf Veranlassung von Herrn Geheimrath Brieger habe ich Untersuchungen, die sich auf vier Monate erstreckten, angestellt, um festzustellen, wie sich der Einfluss einer Wasserkur, d. h. der längere Zeit hindurch fortgesetzte Gebrauch bestimmter hydrotherapeutischer Massnahmen, auf die Oxydation des Benzols äussert, ohne aber dabei etwa im Sinne Nencki's die gesammte Oxydationskraft des Organismus bemessen zu wollen. Insbesondere sollte die Frage der Nachwirkung berücksichtigt werden; es wurde daher die tägliche Phenolbestimmung nicht nur während der Badeperiode, sondern auch an den sich anschliessenden badefreien Tagen gemacht.

Zu meinen Versuchen benutzte ich theils Patienten der hydrotherapeutischen Station, theils Personal derselben. An chronischer Obstipation Leidende sind ungeeignet, weil bei ihnen schon an sich eine ziemlich bedeutende, variable Menge Phenol im Harn auftritt. Deshalb musste bei Allen auf regelmässige Entleerung geachtet werden. Die Flüssigkeitsaufnahme ist nach Nencki irrevelant; sie wurde, um die lange dauernden Versuche den Versuchspersonen nicht unnöthig zu erschweren, gar nicht berücksichtigt. Versuchsperson W. trank täglich höchstens 1 Flasche = $^3/_{10}$ Liter Bier, Versuchsperson D (Fahrstuhlführer) in gewohnter Weise pro die 6 Flaschen, also annähernd 2 Liter Bier, nie aber Schnaps.

Ich verabreichte das ganze Quantum (2,0 g) Benzol in ca. 50 ccm Milch; dabei ist zu beachten, dass das specifische Gewicht des Benzols = 0,9 ist, mithin 2,2 ccm 2,0 g entsprechen.

Hier und da trat Aufstossen, in seltenen Fällen das Gefühl von Berauschtsein auf. Nur ein Fall musste ausgeschieden werden, weil das Benzol stets Erbrechen hervorrief.

Das Benzol wurde immer zur selben Tageszeit verabreicht, die Procedur eine Stunde später angeschlossen; der Urin wurde von 10 Uhr

1) Simanowsky u. Schoumoff, Pflüger's Archiv. Bd. 21.

morgens bis um 10 Uhr des folgenden Tages gesammelt, die 24stündige Menge wie folgt behandelt:

200 ccm Urin werden mit 25 ccm 25 proc. Schwefelsäure versetzt und destillirt. An den ersten beiden Tagen nach Verabreichung von Benzol muss, wenn ca. $^3/_4$ übergegangen ist, der Kolben nachgefüllt werden, damit man alles Phenol erhält. Ich setzte nach dem Vorschlag von Geheimrath Brieger[1]) 20 ccm Schwefelsäure + 30 ccm Wasser zu. Dass das Phenol vollkommen übergegangen ist, ersieht man daraus, dass das in einem, Bromwasser enthaltenden, Reagenzglas aufgefangene Destillat keine Trübung mehr macht. Das Destillat wird mit Bromwasser bis zu hellgelber Färbung versetzt, öfter umgeschüttelt und 20—30 Minuten stehen gelassen. Der so entstandene Niederschlag von Tribromphenol wird auf getrocknetem, gewogenem Filter im Exsiccator getrocknet und bis zum constanten Gewicht gewogen. Aus Tribromphenol ist das Phenol leicht zu berechnen.

Zur Anwendung kamen folgende Proceduren:

1. Ganzabreibungen bei 14° C., welche theils der Wärter unter meiner Aufsicht, theils ich selbst machte.

2. Halbbäder von 28° C., abgekühlt auf 24° C. und 4 Minuten Dauer.

3. Soolbäder (Stassfurter Salz), je eine Serie bei 34° C., bei 35° C. und 33° C.; an letztere schloss sich als Controluntersuchung eine Serie Süsswasserbäder von 33° C. Dauer sämmtlicher Bäder 20 Minuten.

4. Hilzinger'sches Schwitzbett.

Nach Beendigung der Procedur gingen die Patienten der Station zu Bett, W. legte sich gleichfalls eine halbe Stunde nieder, D. ging seinem Dienst als Fahrstuhlführer nach. Mit Ausnahme von W. waren es nur männliche Versuchspersonen.

I. Kalte Proceduren.

1. B. (Station), traumatische Neurose; objectiv kein Befund; klagt zeitweise über Schmerzen, vom Leib nach allen Seiten ausstrahlend; hier und da Angstgefühl und Herzklopfen. Polyurie, Stuhlgang regelmässig, Urin nihil.

Phenolgehalt des Urins am 29. XII. = 0,012 g.

Vorversuch.

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
30. XII. 05	2,0 g	3000	0,2989	— $66^3/_4$ kg
31. „	—	2100	0,1861	—
1. I. 06	—	2200	0,0110	—
2. „	—	2900	0,0070	—
			0,5030	

1) Brieger, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. IV. S. 204. — J. Munk, Pflüger's Archiv. Bd. 12. Normaler Urin enthält nach Brieger bis 17 mg, nach J. Munk bis 50 mg Phenol.

Hauptversuch.

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
3. I. 06	2,0 g	3000	0,7380	Ganzabreibung 14° C.
4. "	—	2600	0,0182	"
5. "	—	3200	0,0169	"
6. "	—	3500	0,0136	" 67 kg
7. "	—	2600	0,0105	"
			0,7972	
8. "	2,0 g	2400	0,6540	"
9. "	—	3200	0,0992	"
10. "	—	3400	0,0231	"
11. "	—	3200	0,0090	" 67¼ kg
			0,7853	
12. "	2,0 g	3700	0,7603	"
13. "	—	4100	0,0402	"
14. "	—	3500	0,0385	"
15. "	—	2200	0,0115	"
16. "	—	2800	0,0072	"
			0,8577	
17. "	2,0 g	2200	0,4488	Keine Procedur 67,5 kg
18. "	—	2900	0,0710	—
19. "	—	2800	0,0151	—
20. "	—	2500	0,0035	— 68 kg
			0,5384	

2. D., Fahrstuhlführer, Lues, zur Zeit keine Symptome, keine Behandlung, sonst gesund, trinkt gewohnheitsmässig täglich 6 Flaschen Bier, keinen Schnaps. Grosser magerer Mann. Stuhlgang regelmässig, Urin nihil.

Phenolgehalt des Urins am 23. I. 06 = 0,0062 g.

Vorversuch.

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
24. I. 06	2,0 g	2200	0,2958	—
25. "	—	1700	0,0161	—
26. "	—	1900	0,0038	—
27. "	—	1900	0,0104	—
28. "	—	1500	0,0004	—
			0,3265	
Hauptversuch.				
29. "	2,0 g	1600	0,3132	Ganzabreibung 14° C.
30. "	—	1900	0,0386	"
31. "	—	1200	0,0130	"
1. II. 06	—	1700	0,0204	"
2. "	—	1700	0,0059	"
			0,3911	

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
3. II. 06	—	1050	0,0021	Ganzabreibung 14° C.
5. „	2,0 g	1200	0,3750	„
6. „	—	2200	0,0055	„
7. „	—	1700	0,0105	„
8. „	—	1400	0,0056	„
			0,3966	
9. „	2,0 g	1200	0,4338	—
10. „	—	1900	0,0332	—
11. „	—	1600	0,0176	—
12. „	—	2300	0,0011	—
13. „	—	1200	0,0048	—
			0,4905	
14. „	2,0 g	1800	0,3465	—
15. „	—	1600	0,0616	—
16. „	—	1800	0,0378	—
17. „	—	2100	0,0409	—
18. „	—	1900	0,0185	—
19. „	—	1500	0,0072	—
			0,5125	
20. „	2,0 g	1500	0,4483	Halbbad, 28° C.—24° C., 4 Minuten
21. „	—	1200	0,0252	„
22. „	—	1500	0,0225	„
23. „	—	1500	0,0217	„
24. „	—	1400	0,0071	„
			0,5248	
25. „	2,0 g	1500	0,3972	—
26. „	—	1600	0,0416	—
27. „	—	1600	0,0773	—
28. „	—	1300	0,0016	—
			0,5177	
1. III. 06	2,0 g	1600	0,5168	Halbbad, 28° C.—24° C., 4 Minuten
2. „	—	1400	0,0492	„
3. „	—	1350	0,0056	„
4. „	—	1900	0,0004	Sonntag, kein Halbbad
5. „	—	1500	0,0084	Halbbad
6. „	—	1300	0	„
			0,5804	
7. „	2,0 g	1950	Hat Leib-	„
8. „	—	2200	schmerzen;	„
9. „	—	2200	Laxans; da-	„
10. „	—	2000	her keine	„
11. „	—	1700	Phenolbe-	Sonntag, kein Halbbad
12. „	—	1700	stimmung	Halbbad
13. „	—	1400		„
14. „	—	2000		„
15. „	2,0 g	2100	0,5114	—
16. „	—	1500	0,0653	—
17. „	—	1800	0,0153	—
18. „	—	1800	0,0009	—
			0,5929	

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
19. III. 06	2,0 g	2050	0,5555	—
20. „	—	1800	0,0513	—
21. „	—	1800	0,0096	—
22. „	—	1900	0,0032	—
			0,6196	
23. „	2,0 g	1200	0,5334	— } trank tägl. nur 2 Fl. Bier
24. „	—	1100	0,0544	—
25. „	—	1400	0,0140	—
26. „	—	1500	0,0180	—
27. „	—	1200	0,0062	—
			0,6260	
28. „	2,0 g	1600	0,5264	—
29. „	—	1800	0,0207	—
30. „	—	1500	0,0080	—
31. „	—	1800	0,0022	—
			0,5573	

Der Einfluss der Ganzabreibungen ist bei B. ganz eklatant. Mit dem Beginn der Behandlung setzt sofort eine Steigerung der Oxydationskraft gegenüber dem Benzol ein. Sie wächst jedoch nicht continuirlich mit der wachsenden Zahl der Abreibungen, sondern erreicht sofort eine bestimmte Höhe, die sie unter anfänglichen unbedeutenden Schwankungen während der Periode der 10.—14. Abreibung um 0,06—0,07 g noch überschreitet. 24 Stunden nach der letzten Abreibung wurde wiederum Benzol gegeben; es zeigte sich bereits am ersten Tage ein starker Abfall der Phenolbildung, die Gesammtausscheidung bleibt jedoch höher als im Vorversuch, so dass eine Nachwirkung in diesem Falle, wenn auch in bescheidenem Maasse, angenommen werden kann.

Ein anderes Bild finden wir bei D. Die geringe Phenolbildung (0,32 g) ist zweifellos auf den regelmässigen Genuss ziemlicher Mengen Alkohols zurückzuführen, der leichter oxydabel, den Sauerstoff an sich reisst, so dass für die übrigen Substanzen weniger Sauerstoff vorhanden ist. Die Ganzabreibungen führen hier nur allmälig zu höheren Werthen, die auch nach dem Aussetzen der Behandlung noch steigen. Es scheint, dass unter Umständen die einmal hervorgerufene Alteration der Zellthätigkeit auch nach Wegfall des äusseren Reizes noch weiter wirkt. Denn als ich am 6. Tage nach der letzten Ganzabreibung die gewöhnliche Dosis (2,0 g) Benzol gab, wurde innerhalb der nächsten sechs Tage in toto 0,51 g Phenol ausgeschieden, also 0,12 g mehr als während der Periode der 6.—10. Ganzabreibung und beinahe 0,2 g mehr als im Vorversuch.

Die Wirkung der Halbbäder konnte in Folge einer Indisposition der Versuchsperson, die zwar rasch behoben wurde, aber doch die Phenolbestimmung zeitweise unmöglich machte, nicht fortlaufend controlirt werden. Auch sind die Zahlen nicht als absolute Grössen verwerthbar, da die Versuchsperson bis 14 Tage zurück mit Ganzabreibungen behandelt wurde, wodurch bereits eine Aenderung in der Phenolbildung herbeigeführt

wurde. Diese wird durch die Halbbäder, wie zu erwarten war, noch weiter vermehrt, und zwar zeigt sich auch hier noch fünf Tage nach dem letzten Halbbad ein Anwachsen analog dem Verhalten nach den Ganzabreibungen. In der sich anschliessenden, gleichfalls badefreien Periode vom 23.—27. März zeigte sich keine wesentliche Aenderung, da Differenzen von 6 mg bedeutungslos sind. Dagegen kann man mit gutem Recht geltend machen, dass hier die Menge des Phenols bereits geringer geworden wäre, wenn die Versuchsperson nicht den Alkoholgenuss — vorübergehend — eingeschränkt hätte. In der folgenden Periode, während welcher die gewöhnliche Menge Alkohol consumirt wird, fällt sie in der That auf 0,55 g, also um ungefähr 0,07 g, bleibt aber immer noch um 0,3 g höher als im Vorversuch. Die letzte Benzol-Periode begann 14 Tage nach Beendigung der Bäderbehandlung.

Es lässt sich mithin bei Versuchsperson D eine längere Zeit anhaltende Nachwirkung deutlich erkennen. Bei gleicher Lebensweise, gleicher Thätigkeit ist seine Fähigkeit, das Benzol zu Phenol zu oxydiren, bedeutend erhöht sowohl nach den Ganzabreibungen als auch nach den Halbbädern.

Ein Vergleich der bei Versuchsperson B und D gewonnenen Ergebnisse zeigt evident, wie grundverschieden dieselben hydrotherapeutischen Maassnahmen bei den einzelnen Individuen wirken. In dem einen Fall prompte und auffällige Wirkung, in dem andern ganz allmälig sich entwickelnd; dort fast völliges Verschwinden des Effektes unmittelbar nach Beendigung der Behandlung, hier Fortbestehen des vergrösserten Oxydationsvermögens.

Die Frage, in welcher Weise die Urinmenge durch Abreibungen und Halbbäder beeinflusst wird, kann bei meinen Versuchspersonen nicht beurtheilt werden, da, abgesehen von der Polyurie bei B., auch die Flüssigkeitsaufnahme nicht geregelt wurde.

II. Soolbäder.

Ueber die Einwirkung der Soolbäder auf den Stoffwechsel gehen die Meinungen noch ziemlich auseinander. Frühere Untersucher, wie Jakob[1]) und Leichtenstern[2]), schreiben ihnen dieselben Wirkungen zu wie gleichtemperirten Süsswasserbädern. Röhrig und Zuntz[3]) stellten bei einem Kaninchen, das sie eine Zeit lang in einem 3 proc. Soolbad (Seesalz) bei 36° C. hielten, einen erheblichen Mehrverbrauch von Sauerstoff und Mehrproduction von Kohlensäure fest gegenüber dem gleichwarmen und gleich lange dauernden einfachen Bade. H. Winternitz[4]) fand beim indifferenten Soolbad (Stassfurter Salz, 35° C.) eine geringe Steigerung des respiratorischen Gaswechsels, die „innerhalb weiter Grenzen

1) Jakob, Virchow's Archiv. Bd. 62.

2) Leichtenstern, Balneologie.

3) Röhrig u. Zuntz, Pflüger's Archiv. Bd. IV.

4) H. Winternitz, Ueber die Einwirkung verschiedener Bäder, besonders auf den resp. Gaswechsel.

von der Concentration unabhängig zu sein scheint und zuweilen ganz fehlt".

Dommer[1]) fand beim Hunde, Keller[2]) an sich selbst eine Verminderung der Stickstoffausscheidung, ebenso Köstlin[3]); Robin[4]) dagegen sah Vermehrung.

Sicher festgestellt ist, dass durch die Haut keine Salztheile aufgenommen werden, ebenso dass die nach dem Bade an der Körperoberfläche haftenden Salzkrystalle einen fortwährenden Reiz ausüben.

Mir standen zwei Versuchspersonen zur Verfügung. Patient K. befand sich bereits einige Zeit auf der Station und wurde mit Halbbädern behandelt. Ich verwandte Stassfurter Salz, pro Bad 7 Pfund, was einem 3—4 proc. Soolbad entspricht. Ich liess zwei Tage hinter einander baden, am dritten Tag aussetzen. Nach dem Bade ging Versuchsperson K. zu Bett, Versuchsperson W. ruhte gleichfalls eine halbe Stunde.

1. K. (Station), ausgeheilte linksseitige Pleuritis; rechte Lungenspitze suspect, kein Fieber, keine Schweisse. Stuhlgang regelmässig. Urin nihil. Lässt sich auf die Station aufnehmen, um seine Empfindlichkeit gegen Temperatureinflüsse abzustumpfen.

Vorversuch.

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
21. I. 06	2,0 g	1450	0,5125	Halbbad, 30—28° C., 4 Minuten
22. "	—	1200	0,1274	"
23. "	—	1500	0,0195	— 67,5 kg
24. "	—	1400	0,0061	—
			0,6655	
25. "	2,0 g	1700	0,5061	—
26. "	—	2900*	0,1291	—* heftig. Durstgef.
27. "	—	1600	0,0012	—
28. "	—	1400	0,0005	— 67,5 kg
			0,6369	

Hauptversuch.

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
29. "	2,0 g	2400	0,6631	Soolbad: 7 Pfd. Stassf. S., 34° C., 20 Min.
30. "	—	2000	0,0675	"
31. "	—	1900	0,0521	— 68 kg
1. II. 06	—	2400	0,0284	Soolbad wie oben
2. "	—	2400	0,0012	"
			0,8123	
3. "	—	1900	0,0040	—

1) Dommer, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XI.
2) Keller, Corresp.-Blatt f. schweiz. Aerzte. 1891. No. 8.
3) Köstlin } beide citirt nach Matthes, Lehrbuch der klin. Hydrotherapie.
4) Robin }

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
4. II. 06	2,0 g	2800	0,6579	Soolbad wie oben
5. „	—	2000	0,1015	„
6. „	—	2600	0,0382	— 69,5 kg
7. „	—	2700	0,0190	Soolbad wie oben
8. „	—	2000	0,0032	„
			0,8198	
9. „	2,0 g	1600	0,8024	—
10. „	—	1400	0,0728	—
11. „	—	1800	0,0004	—
			0,8756	

Am 12. II. entlassen.

2. W., nie krank gewesen, auch jetzt ganz gesund.
14. II. 06 Phenolgehalt des Urins = 0,009 g.

Vorversuch.

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
15. II. 06	2,0 g	1000	0,4275	—
16. „	—	1000	0,1465	—
17. „	—	1000	0,0520	—
18. „	—	1000	0,0374	—
19. „	—	950	0,0005	—
			0,6639	
Erster Hauptversuch (35° C.).				
20. „	2,0 g	1200	0,3654	Soolbad, 35° C., 20 Min.
21. „	—	1100	0,0687	„
22. „	—	1400	0,0424	—
23. „	—	1200	0,0078	Soolbad
24. „	—	1550	0,0225	„
25. „	—	1200	0,0005	—
			0,5073	
26. „	2,0 g	1050	0,3533	Soolbad
27. „	—	1100	0,1166	„
28. „	—	1200	0,0583	—
1. III. 06	—	1200	0,0243	Soolbad
2. „	—	1000	0,0092	„
			0,5617	
3. „	2,0 g	1100	0,4015	— } Menses, geringe Blutung
4. „	—	1100	0,1490	— }
5. „	—	900	0,0607	— }
6. „	—	1000	0,0324	—
7. „	—	1100	0,0146	—
8. „	—	1000	0,0022	—
			0,6604	

Zweiter Hauptversuch (33° C.).

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
9. III. 06	2,0 g	1200	0,4120	Soolbad, 33° C., 20 Min.
10. „	—	1200	0,1254	„
11. „	—	1150	0,0512	—
12. „	—	1000	0,0431	Soolbad
13. „	—	1100	0,0214	„
14. „	—	1400	0,0014	—
			0,6545	
15. „	2,0 g	1400	0,5432	Soolbad
16. „	—	1500	0,0847	„
17. „	—	1400	0,0722	—
18. „	—	1400	0.0123	Soolbad
19. „	—	1200	0,0092	„
			0,7216	
20. „	2,0 g	1400	0,5873	—
21. „	—	1000	0,0990	—
22. „	—	1100	0,0555	—
23. „	—	1000	0,0130	—
24. „	—	1100	0,0049	—
25. „	—	1100	(0,0011)	—
			0,7597	
26. „	2,0 g	1100	0,4923	— } Menses, geringe Blutung
27. „	—	1200	0,1098	— }
28. „	—	1000	0,0265	— }
29. „	—	1500	0,0142	—
30. „	—	1000	0,0154	—
31. „	—	800	0,0088	—
			0,6670	
		Dritter Hauptversuch.		
2. IV. 06	2,0 g	1000	0,5720*)	Süsswasserbad, 33° C., 20 Min.
3. „	—	1000	0,1215	„
4. „	—	1400	0,0525	—
5. „	—	1000	0,0155	Süsswasserbad
6. „	—	1200	0,0080	„
7. „	—	1000	(0,0065)	—
			0,7695	
8. „	2,0 g	900	0,4702	Süsswasserbad
9. „	—	1200	0,0924	„
10. „	—	1000	0,0410	—
11. „	—	1000	0,0345	Süsswasserbad
12. „	—	950	0,0275	„
13. „	—	1000	0,0092	—
			0,6748	
14. „	2,0 g	1000	0,4605	—
15. „	—	1000	0,1220	—
16. „	—	800	0,0484	—
17. „	—	900	0,0247	—
18. „	—	1000	0,0027	—
			0,6583	

*) Am 1. u. 2. IV. kein Stuhlgang; Klysma!

Das Körpergewicht schwankte während der ganzen Versuchsreihe zwischen 59 und 59,5 kg.

Ich prüfte bei K. die Phenolbildung sowohl unter der Wirkung der letzten Halbbäder als auch in der folgenden badefreien Periode, welche 3mal 24 Stunden nach dem letzten Halbbad begann. Die hierbei gefundene Menge von 0,63 g muss hier als ungefährer Grundwerth dienen.

Aus der Tabelle geht ohne Weiteres die prompte Oxydationssteigerung für Benzol hervor, die, während der Badeperiode sich gleichbleibend, in dem, 24 Stunden nach dem letzten Soolbad beginnenden, Nachversuch sich noch beträchtlich vergrössert. Leider musste K. wegen Ungehorsams dem Wärter gegenüber die Station verlassen, so dass eine weitere Beobachtung des Oxydationsvermögens ausgeschlossen war.

Da mir diese Beobachtungsdauer zu kurz erschien, begann ich mit W. eine grössere Versuchsreihe, wobei ich auch der Forderung von H. Winternitz, alle Soolbäder-Untersuchungen müssten bei 35° C. Wassertemperatur gemacht werden, gerecht werden konnte. Ich war von vornherein darauf vorbereitet, keine congruenten Resultate zu erhalten, weil mehrjährige Praxis mir gezeigt hat, wie unendlich verschieden die einzelnen Menschen auf das Soolbad reagiren. Der Eine fühlt sich danach erfrischt, der Andere matt und müde, der Dritte empfindet überhaupt keinen Einfluss; der Eine nimmt während der Badeperiode an Gewicht zu, der Andere ab; bei dem Einen bessert sich der Appetit, bei dem Andern wird er schlechter, ohne dass selbst der Erfahrenste im Stande wäre, den Grad der Wirkung im Voraus zu bemessen. Ich muss gestehen, dass mich die auffallend grosse Verringerung der Phenolbildung bei W. während der Periode der thermisch-indifferenten Soolbäder einigermaassen überrascht hat. Ob dieser Befund mit der von Keller u. A. constatirten Verminderung der Stickstoff-Ausscheidung irgendwie in Parallele zu setzen ist, wage ich nicht anzunehmen, da andererseits nach Zuntz und Röhrig, allerdings im Soolbade bei 36° C., der resp. Gaswechsel gesteigert war und 15,3 pCt. Sauerstoff mehr verbraucht und 25,1 pCt. Kohlensäure mehr gebildet wurde. Ich vermag hierfür keine mir genügende Erklärung zu finden.

In der 24 Stunden später sich anschliessenden badefreien Periode hob sich die Menge des gebildeten Phenols zu dem im Vorversuch gefundenen Werth von 0,66 g.

Man könnte geneigt sein, die Herabsetzung der Oxydation des Benzols auf die bevorstehende Menstruation, die zufälliger Weise gerade ein Tag nach dem letzten Bade eintrat, zu beziehen. Allein finden wir schon vor der folgenden Menstruation, die am 23. März eintrat, ein ganz entgegengesetztes Verhalten, so geben auch die Stoffwechsel-Untersuchungen vor und während der Menstruation keinen Anhaltspunkt für eine solche Annahme. Wohl fanden Schrader[1]) und Ver Eecke[2]) während der Menses den Stickstoff-Umsatz, die Harnstoffbildung herabgesetzt; Schrader sieht mit von Noorden, unter dessen Leitung er gearbeitet, in dieser N-Retention eine Compensation gegenüber den Eiweissverlusten durch die menstruelle Blutung, die im Uebrigen bei meiner Versuchsperson

1) Zeitschr. f. kl. Medicin. 1894. S. 88.

2) Citirt nach L. Zuntz, s. d.

sehr gering war. Leo Zuntz[1]) fand in 2 Fällen prämenstruell, d. h. in den letzten fünf Tagen vor den Menses eine leichte Erhöhung des resp. Gaswechsels, während der Menses einen Abfall; doch waren die Schwankungen so gering, dass Zuntz selbst sie als „innerhalb der Versuchsfehlergrenze liegend" ansieht. In zwei anderen Fällen sah er überhaupt keine Aenderung. Erwähnen will ich noch, dass die Körpertemperatur nach früheren Untersuchern um 0,1—0,2° C., nach Zuntz um 0,3—0,5° C. herabgesetzt ist.

Die nächsten 4 Soolbäder bei differenter Temperatur (33° C.) blieben ohne Einfluss, da Differenzen von 8—9 mg, wie früher erwähnt, noch nicht als ausschlaggebend angesehen werden dürfen. Erst nach dem fünften Soolbad setzt eine deutliche Steigerung ein, die auch in der Nachperiode zunächst noch wächst, aber schon am 7. Tage nach dem letzten Bade zur Norm abfällt.

Ich schloss nun noch einen Versuch mit Süsswasserbädern an, gleichfalls bei 33° C. und in derselben Anordnung, um zu sehen, ob sich ein Unterschied gegenüber dem gleichtemperirten Soolbad geltend macht. Ich muss diese Frage in positivem Sinne beantworten. Da am 1. und 2. April eine Obstipation bestand, die durch Klysmen beseitigt wurde, ist das Resultat der ersten Periode, das eine deutliche Steigerung bedeuten würde, nicht zu verwerthen. In der zweiten Periode, also nach dem 4. und während des 5.—8. Bades, ist die Phenolbildung nur um Weniges vermehrt (um ca. 0,01 g) gegenüber dem Vorversuch, aber um 0,04 g geringer als nach dem entsprechenden Soolbad.

Auch in der Nachperiode zeigt sich ein Unterschied in der Weise, dass trotz gleicher Zahl der Bäder und gleicher Temperatur bei dem Süsswasserbad von einer Nachwirkung unter keinen Umständen die Rede sein kann.

Da auch bei diesen beiden Versuchspersonen die Flüssigkeitsaufnahme aus äusseren Gründen nicht geregelt wurde, lässt sich der Einfluss der Soolbäder auf die Urinsecretion nur vermuthungsweise beurtheilen. Ich möchte unter Berücksichtigung der Vermehrung bei D., der mir ausdrücklich angab, während der Bäderbehandlung nur das gewohnte Flüssigkeitsquantum aufgenommen zu haben, mich der Meinung von Matthes anschliessen, dass nämlich eine Urinvermehrung eintreten kann, aber nicht gerade muss.

Für die Gewichtsabnahme, die häufig während des Gebrauchs von Soolbädern eintritt, die gesteigerte Diurese verantwortlich zu machen, geht nicht an. Versuchsperson R. nahm während der Badeperiode, trotz vermehrter Urinabsonderung, um 2,5 kg zu; seine Nahrung war die gebräuchliche Krankenkost.

III. Hilzinger'sches Schwitzbett.

Für Untersuchungen während der Periode der Schwitzproceduren ist die Nencki'sche Methode nicht geeignet, denn ich konnte nach-

1) Zuntz, Ueber den Einfluss der Menstruation auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 52. (Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Geburtsh. u. Gyn. 17. II. 1904.)

weisen, dass im Schweiss Phenol ausgeschieden wird. In einem Falle fand ich nach einer einzigen Procedur, berechnet auf die Gewichtsdifferenz vor und nach dem Schwitzen, etwas über 0,01 g. Ferner muss die Vermuthung Nencki's berücksichtigt werden, dass möglicher Weise ein Drittel des verabreichten Benzols sofort wieder durch die Lungen ausgeschieden wird. Trifft diese Vermuthung zu, dann ist es sehr wahrscheinlich, dass mit der Beschleunigung der Respiration auch dieser Factor wächst. Ich habe deshalb meinen Versuch nur auf die Zeit nach dem Schwitzen beschränkt; er begann 24 Stunden nach dem letzten Schwitzbad.

Sk. (Station), kräftiger, junger Mann; keine Lues, innere Organe ohne Befund; geringe Druckempfindlichkeit des linken Ischiadicus, Motilität beider Beine gleich gut.

7. Februar 1906. Phenolgehalt des Urins = 0,0025 g.

Vorversuch.

Datum	Benzol	Urinmenge	Phenol	Procedur
8. I. 06	2,0 g	1400	0,7014	—
9. „	—	1300	0,0847	—
10. „	—	1300	0,0030	—
11. „	—	1200	0,0024	—
			0,7915	
13.–16. „	täglich $^3/_4$ Stunde Hilzinger'sches Schwitzbett			
17. „	2,0 g	1200	0,7186	—
18. „	—	1000	0,0860	—
19. „	—	1100	0,0181	—
20. „	—	1000	0,0315	—
21. „	—	1400	0,0009	—
			0,8551	
22.–25. „	täglich $^3/_4$ Stunde Hilzinger'sches Schwitzbett			
26. „	2,0 g	1400	0,7763	—
27. „	—	1000	0,0830	—
28. „	—	1200	0,0390	—
29. „	—	1000	0,0265	—
30. „	—	1000	0,0075	—
			0,9323	

Am 2. II. entlassen.

Aus der Tabelle ist ohne Weiteres ersichtlich, dass die Oxydation des Benzols zu Phenol nach einer relativ geringen Zahl von Schwitzproceduren nicht unerheblich vermehrt wird. Es muss auffallen, dass nach der zweiten Schwitzperiode beinahe 0,08 g Phenol mehr gebildet wird als nach der ersten, dass also mit der Zahl der Schwitzproceduren

trotz mehrtägiger Pausen auch die Fähigkeit des Organismus, Benzol zu Phenol zu oxydiren, wächst. Wie lange dieser Effect anhält, liess sich aus äusseren Gründen bei diesem Falle nicht feststellen, ein Umstand, der mir diesen Versuch unvollständig erscheinen lässt.

Wenn man auch das Verhalten des Organismus gegenüber dem Benzol den Gesammtoxydationen als solchen nicht völlig gleichsetzen kann, so geht aus den Versuchen doch zweifellos hervor, dass wir im Stande sind, durch hydriatische Proceduren die Zellfunctionen nicht nur während der Behandlung, sondern auch noch für geraume Zeit nach deren Beendigung zu steigern. Dies zeigt sich sowohl bei den kühlen resp. kalten Proceduren und Soolbädern, als auch ganz besonders nach Schwitzcuren.

Was speciell die Wirkung der Soolbäder betrifft, so gestattet die eine Untersuchungsreihe beim thermischen Indifferenzpunkt keine Schlüsse. Die thermisch-differenten Soolbäder sind aber in ihrer Wirkung gleichtemperirten Süsswasserbädern keineswegs gleichzusetzen, sie sind in ihrem Effect intensiver und vor Allem nachhaltiger.

Der Grad der Wirkung ist in meinen Fällen individuell verschieden.

XXV.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber quantitative Jodbestimmungen im Urin.

Bemerkungen zu der Kellermann'schen Arbeit

von

Dr. **M. Krause.**

Im II. Band dieser Zeitschrift Seite 433, hat Heffter-Bern die Jodbestimmungsmethode im Urin von Kellermann angegriffen und behauptet, die „Anten'sche" Methode sei genauer etc.

Da Herr Stabsarzt Kellermann seit einigen Monaten anderweitig commandirt ist und wir den chemischen Theil s. Z. gemeinschaftlich im Laboratorium der Hydrotherapeut. Anstalt der Universität Berlin bearbeitet haben, möchte ich nachfolgendes auf die Heffter'schen Bemerkungen erwidern: Zunächst ist die Methode nicht von Anten, sondern von Baumann und die Genauigkeit dieser Methode ist s. Z. schon angezweifelt. Mag die Baumann'sche Methode genau genug sein oder nicht, dies will ich hier unberücksichtigt lassen, jedenfalls ist sie zu langwierig und zeitraubend, wenn man täglich eine Reihe derartiger Bestimmungen auszuführen hat. Auch will ich unberücksichtigt lassen, dass die Genauigkeit der Kellermann'schen Methode von der Geschicklichkeit des Experimentierenden abhängt, besonders wenn man wie Heffter, die Controlen von anderen Laboranten anfertigen lässt. Ich möchte nur erwähnen, dass wir wiederholt bei einer ganzen Reihe von Versuchen zu verschiedenen nicht jodhaltigen Urinen von einer Normal-Jodkalium-Lösung eine bestimmte Menge zufügten, und diese Jodmenge dann wieder nach unserer Methode zurückbestimmten, und zwar so, dass der andere nicht wusste, wie viel der eine hinzugefügt hatte. Die Resultate zeigten, dass wir nach dieser Methode auf 4 Decimalen das Jod auch in ganz verdünnten Lösungen bestimmen konnten, eine Genauigkeit, die die meisten medicinisch-chemischen Bestimmungen nicht aufzuweisen haben. Dass gewisse organische Verbindungen im Urine Jod zu binden vermögen, ist eine bekannte Thatsache. Um diese verhältnissmässig lockeren Jod-Bindungen zu lösen, lassen wir in saurer Lösung salpetrige Säure in statu nascendi einwirken. Diese Methode setzt bei den in Frage kommenden Jodverbindungen das Jod z. B. aus Jodalbumin in

Freiheit. Das frei gewordene Jod wird von dem Schwefelkohlenstoff aufgenommen.

Alle die in der Marung'schen Arbeit, die Heffter citirt, aufgeführten organischen Verbindungen, die im Urin enthalten, jodbindend sind, dürften viel labilere Verbindungen sein als z. B. Trijodmethan, Jodoform; dass Struve im Jahre 1868 schon einmal auf eine ähnliche Jodbestimmungsmethode gekommen ist, war mir und Kellermann unbekannt.

Auf Seite 434 Zeile 4 schreibt Heffter wie folgt: „Gewisse Harnbestandtheile haben die Eigenschaft, Jod zu binden und verhindern seinen Uebertritt in den Schwefelkohlenstoff. Auf diesem Jodbindungsvermögen des Harnes beruht ja die „bekannte Thatsache", dass sehr kleine Jodmengen direct mittels der gebräuchlichen qualitativen Reactionen nicht nachweisbar sind?!" — Unverständlich ist mir der Passus, dass man kleine Mengen Jod nicht nachweisen kann, wenn man überhaupt (auch nach unserer Methode) Jod nachweisen kann; muss man es logischer Weise auch bei kleinen Mengen nachweisen können. Je weniger Jod im Urin war, desto mehr Urin musste genommen werden. Die Einzelheiten sind aus der Kellermann'schen Arbeit zu ersehen.

XXVI.

Zur Methodik der Jodbestimmung im Harn. Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss des Jothions.

Von

G. Wesenberg (Elberfeld).

Kellermann[1]) hat unlängst in dieser Zeitschrift ein Verfahren der Jodbestimmung im Harn mitgetheilt, durch welches er die Veraschung des Harns vermeidet; er schüttelt den einfach mit Aluminiumhydroxyd geklärten Harn nach Zusatz von Schwefelsäure und Natriumnitrit mit einem bestimmten Volumen Schwefelkohlenstoff aus und ermittelt dann in der Jod-Schwefelkohlenstoff-Mischung den Jodgehalt kolorimetrisch in der von Anten[2]) angegebenen Weise. Kellermann hat so höhere Werthe erhalten, als wenn er den Harn, wie dies sonst üblich ist, vorher veraschte. Heffter[3]), unter dessen Leitung Anten's Versuche ausgeführt worden waren, hat das Verfahren von Kellermann einer Nachprüfung unterworfen, wobei er zu dem Schluss kommt, „dass bei der kolorimetrischen Bestimmung des Jods direct im Harn wechselnde Mengen von Jod verloren gehen, und dass daher die Methode Kellermann's hinter der von Anten an Genauigkeit zurücksteht".

Da mir sofort beim Lesen der Kellermann'schen Mittheilung Bedenken bezüglich der Zuverlässigkeit der neuen Methode aufgetreten waren, hatte ich bereits vor dem Erscheinen der eben erwähnten Entgegnung von Heffter einige Versuche angestellt, die mich zu der Ueberzeugung brachten, dass — entgegen Kellermann — nach der Veraschungsmethode stets höhere Werthe erhalten werden als nach dem neuen Verfahren. Die allerjüngste Veröffentlichung nun von Kellermann[4]) — in demselben Hefte wie die Heffter'sche Erwiderung erschienen — welche sich mit der Jodausscheidung nach äusserlicher

1) Kellermann, Ueber die Ausscheidung des Jods im Schweiss und Urin. Diese Zeitschrift. Bd. 1. S. 686.

2) Anten, Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1902. Bd. 48. S. 330.

3) Heffter, Ueber Anten's Methode der quantitativen Jodbestimmung im Harn. Diese Zeitschr. Bd. 2. S. 433.

4) Kellermann, Ueber die percutane Resorbirbarkeit des Jods. Diese Zeitschrift. Bd. 2. S. 416.

Anwendung des von mir[1]) eingehend untersuchten Jothions befasst, veranlasst mich nun, auch meine Erfahrungen an dieser Stelle bekannt zu geben.

Die wohl jetzt fast allgemein übliche Veraschung zum Zwecke der Jodbestimmung im Harn gibt, wie durch Controlbestimmungen von den verschiedenen Autoren und auch von mir festgestellt wurde, Werthe, die an Genauigkeit nichts zu wünschen übrig lassen; es ist dabei ziemlich gleichgültig, ob in der Aschelösung das Jod dann titrimetrisch mit Thiosulfat, kolorimetrisch nach Anten, gewichtsanalytisch oder in sonstiger Weise bestimmt wird. Beim Veraschen sind allerdings, selbst wenn ein grosser Ueberschuss an Alkali genommen wird, einige Vorsichtsmaassregeln zu beachten; so ist z. B. zu starkes und zu lange andauerndes Glühen zu vermeiden, ebenso darf beim Zusatz des Salpeters keine oder doch höchstens ganz geringe Flammenbildung auftreten; auch die Neutralisirung der filtrirten Aschelösung muss vorsichtig, langsam und unter Vermeidung von zu starker Wärmebildung geschehen, da sonst durch das heftige Schäumen (Kohlensäure, nitrose Gase) Jodverluste eintreten.

Die Anwesenheit von jodbindenden Substanzen im Harn geht schon aus der bekannten Thatsache hervor, dass der von einem mit irgend einem Jodpräparat einige Zeit vorher behandelten Patienten stammende Urin, welcher bei der directen Prüfung mit Nitrit und Schwefelsäure und Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff eine Jodfärbung nicht mehr erkennen lässt, häufig noch tagelang nach dem Veraschen deutliche Jodreaction giebt; so konnte ich z. B. nach längerer äusserlicher Jothion-Application in einem Falle[2]) Jod im Harn direct bis 12 Tage nach der letzten Einreibung nachweisen, während mir im veraschten Harn der Nachweis bis zum 16. Tage gelang. Ueber dieses jodbindende Vermögen des Harnes hat bereits Marung[3]), worauf ja auch Heffter verweist, eingehend publicirt und gefunden, dass ausser der Harnsäure und dem Rhodan noch eine oder gar mehrere Bestandtheile des Harnes an dieser Jodabsorption betheiligt sein müssen.

Um die Differenz zwischen beiden Verfahren kennen zu lernen, bestimmte ich in verschiedenen mir gerade zur Verfügung stehenden Jodharnen, nach interner Darreichung eines Jodpräparates erhalten, den Jodgehalt nach der alten Veraschungsmethode, sowie gleichzeitig nach Kellermann; da mir trockenes Aluminiumhydroxyd gerade nicht zur Hand war — seine Darstellung erfordert mit Auswaschen und Trocknen mindestens 2 Tage — so erzeugte ich dasselbe direct im Harn, indem ich — in den späteren Versuchen immer gleichmässig 5 pCt. — Aluminiumsulfat darin löste und dann Ammoniak oder Natriumcarbonat im geringen Ueberschuss zufügte; nach dem Feststellen des Gesammtvolumens

---

1) Wesenberg, Die percutane Jodapplication. Therap. Monatsh. 1905. April. S. 199.

2) l. c. S. 205. Versuch VII.

3) Marung, Ueber das Verhalten des Jods zum Harn. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 1900. Vol. VII. pag. 369.

wurde filtrirt und ein bestimmter Theil des Filtrates nach dem Ansäuern und Zusatz von Nitrit wiederholt mit Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt und das Jod titrimetrisch bestimmt. Von der kolorimetrischen Bestimmung nach Anten wurde Abstand genommen, nachdem sich verschiedentlich gezeigt hatte, dass der Harnfarbstoff zum Theil in den Schwefelkohlenstoff mit übergehen und so den genauen kolorimetrischen Vergleich erschweren oder gar unmöglich machen kann; zweifellos liess sich aber auch selbst dann erkennen, dass die Aschelösung mehr Jod enthielt, als die nicht veraschte Probe.

Harn	Verarbeitete Harnmenge	Jodgehalt		Asche-Jod: Kellermann-Jod = 100:	100 ccm Harn enthalten (nach der Asche-J.-Bestimmung)	100 ccm Harn absorbiren J.
		Asche	Kellermann			
	ccm	mg	mg		mg J.	mg
I.	je 175	21,6	12,3	56,9	12,3	5,8
II.	„ 190	37,4	27,8	85,8	19,7	5,6
III.	„ 290	80,6	61,1	75,8	27,8	6,7

Infolge des Erscheinens der letzten Arbeit von Kellermann, welche sich mit der Resorption des Jothions befasst, bestimmte ich noch die nach einmaliger Jothion-Vasogen-Einreibung im Harn auftretenden Jodmengen nach den beiden Verfahren nebeneinander. Diese Versuche sollten gleichzeitig Aufschluss darüber geben, ob durch die Mischung des Jothions mit dem Vasogen eine Veränderung in der Resorbirbarkeit einträte, da das Vasogen im Allgemeinen wohl die percutane Resorption der Arzneikörper begünstigt. Das mir zur Verfügung stehende Präparat enthielt 16,34 pCt. Jod, entsprechend etwa 20 pCt. Jothion; obgleich das Vasogen alkalisch reagirt und deutlich nach Ammoniak riecht, war auch bei längerer Aufbewahrung eine Zersetzung des Jothions durch Verseifung nicht zu beobachten: das frische Präparat enthielt in 100 g etwa 80 mg anorganisches Jod, welche Menge auch nach monatelanger Aufbewahrung nur eine geringe Zunahme erfuhr; zur Bestimmung dieses anorganischen Jods wurde eine gewogene Menge im Messkolben mit Wasser emulgirt, dann sofort mit Säure versetzt und zur Marke mit gesättigter Kochsalzlösung aufgefüllt, um die ausgeschiedenen Fettsäuren bezw. Kohlenwasserstoffe besser abfiltriren zu können; im gemessenen Antheil des Filtrates wurde dann das Jod titrimetrisch ermittelt. Ganz analog verfuhr ich zur Bestimmung des Gesammt-Jodgehaltes, nachdem ich vorher das Jothion-Vasogen durch Erhitzen mit concentrirter Kalilauge im Wasserbade erst vollkommen verseift hatte.

R. J., welcher mir bei den meisten meiner früheren Versuche als Versuchsperson bereits gedient hatte, verreibt 3 g des vorstehend besprochenen Jothion-Vasogens auf der Brust, entsprechend 0,490 g Jod. Im Harn erscheint nach $^3/_4$ bis 1 Stunde, im Speichel nach 1 bis $1^1/_4$ Stunde Jod.

Zeit	Harnmenge	Jodgehalt		Asche-J.: Kellermann-J. = 100:	100 ccm Harn enthalten (nach der Asche-J.-Bestimmung)	100 ccm Harn absorbiren	Jodausscheidung	
		Asche	Kellermann				pro 1 Std.	in pCt. der Gesammtmenge
Std.	ccm	mg	mg		mg J.	mg	mg	mg
24	1660	57,2	28,6	50,0	3,4	1,7	2,4	53,4
24—48	2270	32,0	6,5	20,3	1,5	1,2	1,3	29,9
48—96	3380	17,8	4,3	24,2	0,5	0,4	0,4	16,6
		107,0						99,9

C. A. verreibt ebenfalls 3 g Jothion-Vasogen auf der Brust; Harn und Speichel enthalten nach $^3/_4$ bis 1 Stunde das erste Jod.

Zeit	Harnmenge	Jodgehalt		Asche-J.: Kellermann-J. = 100:	100 ccm Harn enthalten (nach der Asche-J.-Bestimmung)	100 ccm Harn absorbiren	Jodausscheidung	
		Asche	Kellermann				pro 1 Std.	in pCt. der Gesammtmenge
Std.	ccm	mg	mg		mg J.	mg	mg	mg
24	2080	64,8	28, 7	43,2	3,1	1,7	2,7	69,3
24—53	1795	30,5	nicht	bestimmt	1,7	—	1,1	30,7
		95,3						100,0

Der letzte nach 53 Stunden entleerte Urin enthielt immer noch geringe Mengen Jod, welche aber nicht mehr bestimmt wurden.

Von den eingeriebenen 490 mg Jod sind bei R. J. 107 mg, entsprechend 21,1 pCt., im Harn wieder ausgeschieden worden; bei C. A. wurden in dem gesammelten Harn 95,3 mg Jod, entsprechend 19,4 pCt., gefunden. Unter Berücksichtigung der Jodretention im Körper sind also etwa 26—28 pCt. des eingeriebenen Jothions zur Resorption gelangt; es sind das etwa dieselben Werthe, wie ich sie in den früheren Versuchen mit reinem Jothion bezw. Jothionsalben bei einmaliger Einreibung erzielt habe.

Nach dem Verfahren von Kellermann wurden je nach dem vorhandenen Jodgehalt des Harnes nur etwa 20—50 pCt. — in den jodreicheren Harnen des vorhergehenden Versuches etwa 58—86 pCt. — der nach dem Veraschungsverfahren erzielten Jodmengen gefunden; und zwar steigt in diesen Versuchen der Verlust an Jod — auf Gesammtharn berechnet — procentuell um so mehr, je weniger Jod vorhanden ist; auf 100 ccm Harn berechnet beträgt der Jodverlust 0,4 bis 1,7 mg bezw. 5,6—6,7 mg, und zwar scheint der Harn um so mehr Jod zu binden, je mehr Jod im Ueberschuss vorhanden ist, da bei R. J. mit der Abnahme der Jodausscheidung auch die von 100 ccm Harn zurückgehaltenene Jodmenge immer geringer wird.

Heffter, dessen Harne nach interner Jodkaliumdarreichung im Gegensatz zu den von mir untersuchten Jothionharnen, verhältnissmässig

sehr reich an Jod waren, erhielt bei der gleichzeitigen Bestimmung nach Kellermann 76,5—98,7 pCt. der bei der Veraschungsmethode gefundenen Werthe. Berechnet man die Zusammenstellung Heffter's (l. c. S. 434) in dem von mir eben angedeuteten Sinne, so findet man, wie die nachstehende Tabelle zeigt, dass je 100 ccm Harn 2,0 bis 16,0 mg Jodkalium, entsprechend 1,5 bis 12,2 mg Jod (J), zu binden vermögen; es sind dies Werthe, die ganz bedeutend höher liegen, als die von mir bei verhältnissmässig kleinen Jodmengen erzielten.

Datum	Harnmenge ccm	KJ im Harn nach Anten mg	KJ im Harn nach Kellermann mg	Asche-KJ: Kellermann-KJ mg	100 ccm Harn enthalten (nach der Asche-J.-Bestimmung) mg J	100 ccm Harn absorbiren mg KJ	100 ccm Harn absorbiren entspr. mg J:
10. VI. 05	1300	1,001	0,962	96,1	77,1	3,0	2,3
11. „	1460	0,993	0,934	94,1	68,0	4,0	3,1
12. „	710	1.150	1,051	91,4	162,0	13,9	10,6
13. „	1250	0.575	0,530	92,1	45,9	3,6	2,8
14. „	730	0,715	0,613	85,7	98,0	14,0	10,7
15. „	2050	1,271	1,230	96,8	61,9	2,0	1,5
16. „	760	1,216	1,201	98.7	160,1	2,0	1,5
17. „	1315	1,368	1,236	90,4	104,0	10.0	7,7
18. „	1415	0,962	0,736	76,5	68,1	16,0	12,2

Bei diesen Versuchen Heffter's findet ein Parallelgehen des procentuellen Jodhaltes des Harnes mit den bei der Bestimmung nach Kellermann verloren gehenden Jodmengen, wie ich es oben beobachten konnte, nicht statt; wir sehen aber zweifellos, dass die bei der Bestimmung nach Kellermann erhaltenen Werthe bedeutend hinter den nach Anten erzielten zurückbleiben können.

Es könnte mir der Vorwurf gemacht werden, ich hätte mich bei den obigen vergleichenden Untersuchungen nach Anwendung von Jothion-Vasogen nicht genau an die von Kellermann gegebene Vorschrift gehalten, indem ich statt des vorgeschriebenen trocknen Aluminiumhydroxyds dieses erst im Harn selbst durch Fällung aus Aluminiumsulfat erzeugte, und dass ich ausserdem nur einen aliquoten Theil des Filtrates zur Jodbestimmung brachte, während K. das gesammte Filtrat nebst den Waschwässern dazu benutzte. Durch Controlversuche habe ich mich aber überzeugt, dass durch diese Abänderungen nur ganz unwesentliche Differenzen bedingt sein können. Zu dem Zwecke wurden mit einer grösseren Harnmenge, dessen „Jodbindungsvermögen" (siehe weiter unten S. 372) ich zu 0,24 mg J. pro 100 ccm ermittelte, die folgenden Versuche angestellt:

1. 100 ccm Harn mit 10 ccm einer Jodkaliumlösung (1 ccm = 2,09 mg J) versetzt werden genau nach K.'s Vorschrift mit 10 g trocknem Aluminiumhydroxyd wiederholt kräftig durchgeschüttelt, dann filtrirt und das Filter wiederholt mit heissem Wasser nachgewaschen; die vereinigten Filtrate werden mit Natriumnitrit und Schwefelsäure versetzt, wiederholt mit Schwefelkohlenstoff angeschüttelt, und das Jod schliesslich mit $^1/_{10}$-Normal-Thiosulfatlösung titrirt; es werden

13,3 mg J gefunden, statt der hinzugegebenen 20,9 mg, so dass also 7,6 mg J in Verlust gerathen sind.

2. 200 ccm desselben Harnes mit 20 ccm der Jodkaliumlösung versetzt, dann 10 g Aluminiumsulfat gelöst, mit Ammoniak im geringen Ueberschuss gefällt und zu 240 ccm aufgefüllt; 120 ccm des Filtrates (= 100 ccm Harn) dann mit Schwefelkohlenstoff wie vorher ausgeschüttelt ergeben 14,2 mg Jod, Differenz also 6,7 mg Jod.

3. 150 ccm Harn mit 20 ccm der Kaliumjodidlösung und 50 ccm einer ausgewaschenen Aluminiumhydroxyd-Aufschwemmung versetzt, gut durchgeschüttelt und filtrirt; 100 ccm Filtrat enthalten 14,0 mg Jod; auf 100 ccm des verwendeten Harns berechnen sich also 20,5 mg J, statt der auf 100 ccm zugesetzten Menge von 27,8 mg J, so dass also auf 100 ccm Harn ein Minus von 7,3 mg Jod entfällt.

4. 100 ccm Harn mit 10 ccm der KJ-Lösung unter Zusatz von Natriumhydroxyd und Salpeter verascht ergaben 20,3 mg Jod, also Verlust gleich 0,6 mg J.

5. 200 ccm Harn werden mit 10 g Aluminiumsulfat und Ammoniak versetzt und mit Wasser auf 220 ccm aufgefüllt, 110 ccm Filtrat (= 100 ccm Harn) werden dann erst mit 10 ccm der Jodkaliumlösung versetzt und nun wie sonst ausgeschüttelt; gefunden werden nur 17,1 mg Jod, also 3,8 mg J zu wenig.

Nach diesen Versuchen ist es demnach gleichgültig, ob wir den Harn mit trocknem oder feuchtem Aluminiumhydroxyd oder aber mit Aluminiumsulfat und Ammoniak von den Schleimstoffen etc. befreien; immer erhalten wir ein nicht unbedeutendes Minus an Jod; der Versuch 5 zeigt allerdings deutlich, dass durch das Klären des Harnes mit Aluminiumhydroxyd (in den Versuchen 1—3) Jodkalium mit in den Niederschlag gerissen werden muss, denn sonst wäre das höhere Ergebniss in Versuch 5, in welchem das Jodkalium erst nach der Aluminium-Fällung zugegeben wurde, nicht recht verständlich; die Differenzen zwischen den einzelnen Werthen 1, 2 und 3 liegen innerhalb der Fehlergrenzen. Der Jodverlust im Versuch 5 ist wohl nur auf Jodbindung durch Harnbestandtheile zurückzuführen.

Es wurde nun noch versucht das Jodbindungsvermögen von verschiedenen Harnproben durch Titration festzustellen; zu dem Zwecke wurden die betr. Proben mit 5 pCt. Aluminiumsulfat versetzt, dieses dann mit Ammoniak ausgefällt und 100 ccm des Filtrates mit Nitrit und Schwefelsäure, sowie 5 ccm Schwefelkohlenstoff in das Anten-sche Schüttelkölbchen gebracht; aus der Bürette wurde dann unter Umschütteln solange eine Jodkaliumlösung (1 ccm = 0,2 mg Jod) zugegeben, bis der Schwefelkohlenstoff eine eben bemerkbare röthliche Färbung zeigte, bis also die ersten Mengen freien Jods erkennbar waren. Selbstverständlich ist, dass hier ebenso wie bei den früheren Ausschüttelungen, immer für die Gegenwart von Nitrit gesorgt wurde, da dieses ja durch Ammonsalze, Harnstoff etc. sehr leicht vollkommen zersetzt wird. Es möchte einfacher erscheinen statt der Jodkaliumlösung und der salpetrigen Säure die $^1/_{10}$-Normal-Jodlösung zur Titration zu benutzen: dieses ist

aber nicht angängig, da diese Lösung ihr freies Jod nur unvollkommen an Schwefelkohlenstoff abgiebt in Folge der Gegenwart von Jodkalium, welches als Lösungsmittel für das freie Jod verwendet wird. Marung (l. c.) verwendete eine alkoholische Jodlösung, welche er im grossen Ueberschuss 24 Stunden lang auf den Harn einwirken liess, um dann erst das Uebermass an Jod mit Thiosulfat zurückzutitriren; er erhielt so das maximale Aufnahmevermögen des Harnes für Jod, während ich nur feststellen wollte, wieviel Jod der Harn beim Ausschütteln mit Nitrit zu binden vermag, also unter ähnlichen Umständen, wie sie bei der Analyse auftreten.

Meine Versuche ergaben, dass der Harn nicht nur nach der Person, sondern auch nach der Tageszeit bei dem Einzelnen in seinem Jodbindungsvermögen nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Ohne lange auf Einzelheiten einzugehen, seien hier nur kurz die Zahlen — mg Jod auf 100 ccm Harn berechnet — wiedergegeben.

R. J.: 0,57, 1,55, 0,42, 0,24.
G. W.: 0,42, 0,45, 0,84.
E. I.: 0,65, 0,5.
Verschiedene Personen (Einzelbestimmungen): 0,56, 0,52, 0,31, 0,68, 0,44, 0,57.

Wurde die durch Titration ermittelte Jodkaliummenge dem Harn vor dem Klären zugesetzt und die Mischung dann nach der Aluminiumfällung mit Schwefelkohlenstoff, Nitrit etc. behandelt, so trat in vielen Fällen die Rosafärbung direct auf; in anderen Fällen aber mussten noch verschiedene Mengen KJ (bis zu 0,28 mg J) hinzugegeben werden, ehe die Schwefelkohlenstofffärbung die Gegenwart freien Jods anzeigte; diese letzteren — immer doppelt angestellten — Versuche sind eine Bestätigung für meine obige Annahme, dass bei der Fällung mit Aluminiumhydroxyd Jodalkali mit herniedergerissen werden kann. Auf diese Weise ist es auch erklärlich, warum so verhältnissmässig grosse Mengen Jod bei der Bestimmung nach Kellermann verloren gehen.

Die von mir gelegentlich der Jodbestimmung nach Einreibung von Jothion-Vasogen gefundenen Differenzen zwischen der Veraschung und der Bestimmung nach Kellermann könnten ja auch durch die Gegenwart von organisch gebundenem Jod bedingt sein, indem unverändertes Jothion in den Harn übergeht, dessen Jodgehalt dann natürlich erst nach dem Veraschen, bezw. nach vollständiger Verseifung zur Geltung kommen könnte. Hiergegen ist allerdings von vornherein zu bemerken, dass ja auch Heffter dieselben Differenzen fand, nach interner Jodkalium-Darreichung, also in einem Falle, in dem bisher das Auftreten von organischem Jod im Harn noch nicht beobachtet worden ist. Nach Darreichung von 2 g Jodkalium prüfte auch ich wiederholt den Harn während der ganzen Ausscheidungszeit auf organisches Jod, jedoch stets mit negativem Ergebniss.

Um aber auch diese Bedenken zu zerstreuen, habe ich den Harn nach Jothion-Einreibung verschiedentlich einer qualitativen und später

auch quantitativen Prüfung auf organisches Jod unterworfen. Zu dem Zweck versetzte ich den mit Salpetersäure angesäuerten Harn solange mit Silbernitrat, bis der ausfallende Niederschlag rein weiss (Chlorsilber) aussah, ein Zeichen, dass das zuerst sich abscheidende gelbe Jodsilber vollkommen niedergeschlagen war. Auf jeden Fall muss aber ein Ueberschuss von Silbernitrat vermieden werden, der gegebenen Falls durch Zusatz von Chlornatrium beseitigt werden kann. Das auf diese Weise, wie in jedem einzelnen Falle constatirt wurde, vollkommen von anorganischem Jod befreite Filtrat wird dann mit Natriumhydroxyd und Salpeter verascht, um so das organische Jod in anorganisches überzuführen. Die qualitativen Vorversuche ergaben die Anwesenheit von nur geringen Mengen organischen Jods.

Nach Einreibung von 4 g Jothion auf der Brust waren im Harn von W. R. in den ersten 6 Stunden 15,2 mg organisch gebundenes Jod vorhanden; die in den späteren Harnproben vorgenommenen qualitativen Prüfungen ergaben eine bedeutende Abnahme dieses organischen Jods.

In mehreren kleinen Harnproben, welche nach medicamentöser Anwendung von sehr grossen Mengen Jothion — in Alkohol-Mischung über grössere Hautflächen gepinselt, so dass etwa 12—15 g Jothion auf einmal verwendet wurden — erhalten wurden, ermittelte ich 299 mg Gesammtjod, von denen 15,2 mg, entsprechend rund 5 pCt., in organischer Form vorhanden waren, bezw. 534 mg Gesammtjod mit 10,2 mg organischem Jod, entsprechend 1,9 pCt.[1]).

R. J. verreibt 4,0 g Jothion (79,2 pCt. J.) auf der Brust.

Zeit Std.	Harnmenge ccm	Ges.-Jod mg	Organ. Jod mg	Vom Ges.-J. sind org. J. pCt.
3	125	29,1	1,3	4,4
3—6	106	30,3	2,5	8,2
6—10	190	91,4	5,0	5,4
10—24	665	215,8	6,3	2,9
24—48	1680	195,6	7,5	3,8
48—72	1930	99,2	2,6	2,6
		661,4	26,2	3,96

In den beiden ersten Proben dieses Versuches wurde in Folge der geringen Harnmengen der Silberniederschlag mit Zink und Salzsäure behandelt, auf diese Weise das vorhandene anorganische Jod in lösliche Form gebracht und dann im Filtrat bestimmt. Dieses Verfahren gibt aber meist zu niedrige Werthe, wie ich mich durch Controlbestimmungen überzeugen konnte; in den übrigen Proben wurde das Gesammtjod in

1) Bemerkt sei, dass selbst in diesen Harnproben nach so bedeutenden Mengen Jothion, Eiweiss nicht vorhanden war, wie ich überhaupt beim Menschen nach Jothion-Anwendung niemals — trotz häufig angestellter Probe — Eiweiss im Harn nachweisen konnte, obwohl ich mich ausser anderen Reagentien auch der Salicylsulfosäure, des wohl schärfsten Eiweissreagens, bediente.

der Asche ermittelt. Von den eingeriebenen 3166 mg J. sind im Harn wieder ausgeschieden worden etwa 661 mg = 20,9 pCt. — von dem Harnjod waren 26,2 mg in organischer Form vorhanden, entspr. 3,96 pCt. oder von dem eingeriebenen Jothion sind 0,83 pCt. in organischer Form in den Harn übergegangen.

G. W. verreibt 0,6 g Jothion (79,2 pCt. J.) auf der Brust.

Zeit Std.	Harnmenge ccm	Ges.-Jod mg	Organ. Jod mg	Vom Ges.-J. sind org. J. pCt.
8	520	24,2	0,65	2,7
8—24	650	30,5	0,60	2,0
24—48	820	11,9	0,0	0,0
		66,6	1,25	1,87

Von den eingeriebenen 475 mg Jod sind 66,6 mg — 14,1 pCt. — im Harn ausgeschieden worden. Vom Gesammtharnjod sind 1,97 pCt., vom eingeriebenen Jod 0,27 pCt., als organisches Jod im Harn erschienen.

Die letzten Versuche beweisen, dass für die verhältnissmässig ungünstigen Resorptionsergebnisse, welche Kellermann bei Jothionanwendung erzielte, keineswegs die geringen im Harn auftretenden und etwa in 2—5 pCt. der Gesammtjodmenge des Harnes ausmachenden organischen Jodverbindungen verantwortlich gemacht werden dürfen. Schuld an diesen Resultaten Kellermann's ist wohl hauptsächlich seine Jodbestimmungsmethode und vielleicht auch der Umstand, dass er auf die zu behandelnde Stelle die Jothionsalben in zu dicker Schicht aufgetragen hat, so dass ein zu grosser Antheil der Salbe in die bedeckenden Stoffe eingedrungen ist und so der Resorption entgehen musste. In meinen Resorptionsversuchen wurde stets für ein wirkliches Verreiben des Jothions bezw. der Salben Sorge getragen, wobei es sich herausstellte, dass 3 bis höchstens 4 g Salbe auf diese Weise auf der Brust unterzubringen waren ohne dass ein Verschmieren des Unterzeuges eintrat. Kellermann hat in einem Falle 6, im anderen sogar 12 g Salbe auf dem Vorderarm verrieben und dabei etwa 5 bezw. 10 pCt. des Jods im Harn wiedergefunden. Bei Anwendung von 12,5 g eines 50 proc. Jothionglycerin-Spiritus fand er etwa 8 bezw. 18 pCt. Resorption.

Ueber die Resorption des Jothions liegt noch eine Mittheilung von Sophie Lifschitz[1]) vor, welche zwar die Ausscheidung des Jods im Harn nach Jothion als „im allgemeinen gering" bezeichnet. Zu dieser Auffassung kann die Verfasserin der Arbeit nur gekommen sein in Folge Unterlassung der Berechnung der procentuellen Ausscheidungsverhältnisse,

1) Sophie Lifschitz, Ueber die Jodausscheidung nach grossen Jodkaliumdosen und bei cutaner Application einiger Jodpräparate. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1905. Bd. 75. S. 354.

da sie ja z. Th. sogar beträchtlich höhere Werthe der Resorption erhält, als wie ich sie früher (l. c.) gefunden habe. Es sei mir daher gestattet, aus dieser Arbeit einen kurzen Auszug an dieser Stelle zu bringen.

Versuch I. Tuberöse Syphilide des Gesichtes.

In den ersten 4 Tagen wird je 1 g 50 proc. Jothion-Lanolinsalbe eingerieben; im Harn ausgeschieden: 24,3, 33,4, 24,5, 25,2 pCt., im Durchschnitt der 4 Tage 26,9 pCt. der eingeriebenen Menge. In den folgenden 8 Tagen werden je 2 g 50 proc. Jothion-Glycerinalkohol auf Mullgaze gegossen, wenig eingerieben und mit der Mullgaze bedeckt. Ein Theil des Jothions kommt also mit der Haut garnicht in Berührung; im Harn gefunden: 19,6, 22,6, 12,7 16,0, 27,3, 18,0, 28,9 und 18,0 pCt. der eingeriebenen Jodmenge. In der letzten Periode sind im Durchschnitt 20,4 pCt., im ganzen Versuch 21,7 pCt. des aufgetragenen Jothions im Harn wiedergefunden worden.

Versuch II. Lues III (Tubero-serpiginöse Syphilide).

Verschiedene Stellen der Arme werden zuerst täglich mit je 6 g 50 proc. Jothion-Lanolin eingerieben, dann mit Mosettig-Batist bedeckt, darüber Verband. Jod im Harn: 47,8, 37,4, 22,9, 21,4, 21,2 pCt., im Durchschnitt 30,1 pCt., alsdann wird 50 proc. Jothionöl (6 g) eingerieben; Jodausscheidung: 18,8, 18,6, 8,4, 11,7 pCt., im Durchschnitt 14,2 pCt.; im ganzen Versuch wurden also 23,1 pCt. des eingeriebenen Jods im Harn eliminirt.

Versuch III. Orchitis syphilitica.

Am Skrotum werden 4 Tage lang je 3 g Jothion-Lanolin (50 pCt.) eingerieben, darüber Verband; dann erst wurde der Harn unter weiterer Salbenanwendung untersucht. Jodausscheidung: 59,6, 60,0, 56,1, 48,9, 55,4, 47,4, 51,2, 43,8, 47,7 (11,3 pCt. am Nachtag ohne Salbe); im Durchschnitt 53,5 pCt.

Da leichte Dermatitis auftritt, werden nunmehr täglich 6 g 25 proc. Salbe aufgetragen; Ausscheidung: 5,1, 11,7, 11,7, 13,0, 4,7, 8,6, 13,2 und 21,0 pCt., im Durchschnitt 11,1 pCt.; im ganzen Versuch ausgeschieden 33,5 pCt. (Der starke Rückgang in der Resorption ist wohl eine Folge einer allmäligen Verschmierung der Hautporen durch das Lanolin.)

Versuch IV. Ulcus rodens. (Nach Jodkalium-2 × 3 g starker Jodismus.)

73 jähriger Patient. An wechselnden Körperstellen je 10 g 25 proc. Lanolinsalbe täglich. Jodausscheidung: 1,5, 3,0, 4,5, 7,4, 11,1, 8,9, 11,1, 11,0, 8,5, 10,5, 6,9, 10,5 (4,0 pCt. am Nachtag); im Durchschnitt 8,3 pCt.

Die Verfasserin erzielte als Durchschnittswerthe in den einzelnen Etappen der kurz erwähnten 4 Versuche: 26,9, 20,4, 30,1, 14,2, 53,5, 11,1 und 8,3 pCt. Resorption, wobei aber die häufig nicht unbeträchtliche, sich über mehrere Tage hinziehende, nachträgliche Jodausscheidung meist vollkommen unberücksichtigt geblieben ist. Hinzuzurechnen ist zu den im Harn gefundenen Jodmengen noch die mindestens 25 pCt. des resorbirten Jods betragende Menge des im Körper zurückgehaltenen Jods, so dass sich also die wirkliche Resorption des Jothions

nach den Versuchen von Lifschitz berechnet zu etwa 36, 27, 40, 19, 71, 15, bezw. 11 pCt.!

Auch Masao Takayama[1]), welcher zu rein wissenschaftlichen Vergleichszwecken die Giftigkeit des Jothions bei subcutaner Injection ermittelte, erwähnt die äusserst rasche Resorption des Jothions, sowie seine Ausscheidung im Harn und Speichel als Jodid. Obwohl Takayama nun betont, dass bereits Dreser[2]) vor der internen Anwendung des Jothions gewarnt hat, fühlt sich Prof. Dr. Th. Posner[3]) bei der Besprechung des Buches von Takayama veranlasst, ohne nähere Details zu geben, vor der Anwendung des Jothions gewissenmaassen zu warnen, indem er sagt, dass „beide Präparate (d. h. das gleichsfalls untersuchte Isoform und das Jothion) unter Umständen recht bedenkliche Giftwirkungen zeigen können, also jedenfalls nur mit grosser Vorsicht angewandt werden dürfen." Posner übergeht in seinem zu knapp gefassten Referat den Hinweis, dass zwischen der ordnungsmässigen (percutanen) und der von Takayama benutzten (subcutanen) Anwendungsweise, auch bezgl. der Giftigkeit, bedeutende Unterschiede bestehen.

Indem ich besonders auf die Mittheilung von Dreser verweise, möchte ich hier nur daran erinnern, dass die Phenol- und Kresolpräparate, sowie die Quecksilbersalze äusserlich in ganz anderen Mengen und Concentrationen zur Anwendung gelangen können, als subcutan oder intern, obwohl sie mehr oder weniger unverändert in den Körper übergehen. Das Jothion dagegen wird, nachdem es die Haut passirt hat, in Folge der Alkalescenz der Körpersäfte sehr rasch gespalten „verseift", unter Bildung von Jodalkali, welche Thatsache ich bereits früher[4]) durch Verseifungsversuche feststellen konnte.

Takayma giebt die Dosis letalis bei subcutaner Einspritzung

für Katzen	zu 0,085 ccm	(0,204 g[5])	auf ein Kilo Körpergewicht
„ Kaninchen	„ 0,1 „	(0,24 g)	„ „ „ „
„ Hunde	„ 0,056 „	(0,135 g)	„ „ „ „

an; bei percutaner Application auf die geschorene Rückenhaut ermittelte ich dieselbe für Katzen zu 0,5 g pro Kilo Körpergewicht, für Kaninchen zu 0,7 g. Bei der Einreibung grösserer Mengen Jothion ist der thierische Organismus nicht mehr im Stande, das durch die Haut eintretende Jothion vollkommen zu verseifen, wie die dann vorhandenen verhältnissmässig grossen Mengen organischen Jods im Harn beweisen.

Es lag nahe, die in manchen Stadien der Syphilis beliebte gleichzeitige Behandlung mit Jod- und Quecksilberpräparaten dadurch zu vereinfachen, dass eine Salbe, etwa: Jothion, Ungt. Hydrarg. einer. ana, zur

1) Masao Takayama, Beiträge zur Toxicologie und gerichtlichen Medicin. 1905. Stuttgart. Verlag von Ferd. Enke.

2) H. Dreser, Zur Anwend. d. Jothions. Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 23.

3) Posner, Chemiker-Zeitg. 1905. No. 97. (6. Dec. 1905.)

4) Wesenberg, Jothion, ein percutan anzuwendendes Jodpräparat. Archiv f. Derm. u. Syphil. Bd. 75. H. 2/3. 1905.

5) Bei der Umrechnung habe ich das spec. Gewicht des Jothions zu 2,4 angenommen.

Einreibung gebracht würde. Eine derartige Salbe zersetzt sich aber ziemlich rasch, indem bereits nach 8 Tagen ein stechender Geruch auftritt, der allmählich stärker wird, und nach 3 Wochen derartig intensiv ist, dass beim Einreiben Augen und Nase stark gereizt werden, während die Applicationsstelle sehr starkes Brennen empfindet. Es hat sich offenbar Akrolein oder Allyljodid gebildet, daneben auch gleichzeitig Quecksilberjodür; verreibt man nämlich die Salbe mit Petroläther, so sieht man auf dem am Boden liegenden metallischen Quecksilber eine nicht unerhebliche Schicht von gelbem Quecksilberjodür liegen. Versuche, die Menge des Letzteren zu bestimmen, etwa durch Lösen mit Thiosulfat etc., ergaben mir keine eindeutigen Resultate. Demnach ist es nicht angängig, eine derartige Salbenmischung vorräthig zu halten; entweder muss die Mischung jedes Mal frisch hergestellt werden, oder — einfacher — die Quecksilbersalbe und das Jothion werden an verschiedenen Körperstellen applicirt.

In Folge der von mir bereits früher mitgetheilten ziemlich bedeutenden Desinfectionswirkung des Jothions — in Jothion-gesättigter Bouillon wurde Staphylococcus aureus innerhalb 3 Minuten, Bacillus pyocyaneus nach 6—10 Minuten, die sporenhaltigen Fadenpilze: Trichophyton tonsurans, Achorion Schoenleinii und Mikrosporon Audouini, innerhalb 5 Minuten abgetödtet — sowie wegen seines grossen Eindringungsvermögens versuchte ich das Jothion zur Sterilisirung des Catguts heranzuziehen. Als Testobjecte dienten mir sehr widerstandsfähige Milzbrandsporen, welche ich auf Agar zusammen mit den vorher durch heisses Wasser gereinigten Catgutfäden zur Entwicklung hatte kommen lassen, so dass die Fäden vollständig mit den Sporen durchwuchert waren; daneben hatten die im Catgut a priori vorhanden gewesenen Bakteriensporen sich üppig entwickelt und neue Sporen gebildet. Die so vorbehandelten Fäden wurden in 50proc. Alkohol, der mit 3proc. Jothion versetzt war, zur Controle in reinen 50proc. Alkohol, sowie in gesättigte wässrige Jothionlösung eingelegt. Selbst nach 21tägigem Aufenthalt in diesen Flüssigkeiten erwiesen sich die Catgutfäden noch nicht als steril (Uebertragung der in Bouillon abgespülten Fäden in Bouillon bezw. Agar sowie auf Mäuse), wohl aber zeigte sich beträchtliche Entwicklungshemmung. In einem weiteren Versuch — Einlegen in eine Mischung von gleichen Gewichtstheilen Jothion und Alkohol — war nach 7 Tagen noch nicht Sterilität eingetreten.

Es sei noch einer interessanten Beobachtung in aller Kürze gedacht: Die Catgutfäden, welche neben den Milzbrandsporen auch reichlich Catgutbacillensporen enthielten, erwiesen sich als für Mäuse avirulent, obwohl die verwendete Milzbrandcultur eine hohe Virulenz besitzt; der Concurrenzkampf hatte also die Virulenz der Letzteren bedeutend herabgesetzt; nur eine einzige Maus ging sehr verspätet ein, nachdem sie am Tage vorher 2 Junge geworfen hatte. Im Gegensatz zu dieser Beobachtung konnte ich die Angabe von Zajaczkowki[1]) bestätigen, dass nämlich

1) N. Zajaczkowski, Ueber die Bakterien des Catguts und seine Sterilisation. Przegled chirurg. Referat im Centralbl. f. Chirurg. 1896. S. 11.

die Virulenz der Streptokokken durch die gleichzeitige Injection von Catgutbacillen gesteigert wird. Weisse Ratten, mit einem durch längere Cultur auf künstlichen Nahrböden — ohne Thierpassagen — in der Virulenz sehr geschwächten Streptokokken-Stamm inficirt, zeigten an der Injectionsstelle nicht die geringsten Erscheinungen; wurden jedoch gleichzeitig mit den Streptokokken Catgutbacillen in geringer Menge mit injicirt, so zeigte sich nach einigen Tagen an der Injectionsstelle eine ziemlich ausgedehnte Verhärtung, während die Catgutbacillen allein ohne jeden Einfluss auf die Versuchsthiere waren. Bei diesem Resultat ist zu berücksichtigen, dass weisse Ratten gegen Streptokokken im Allgemeinen sehr resistent sind.

Zusammenfassung.

1. Bei der Jodbestimmung, nach dem Verfahren von Kellermann, wird, z. Th. nicht unbeträchtlich, zu wenig Jod gefunden; dieses Deficit betrug in meinen Versuchen bis etwa 7 mg Jod in 100 ccm Harn, es kann aber, wie aus den Angaben von Heffter hervorgeht, bis über 12 mg pro 100 ccm Harn steigen. Bei einem geringen Jodgehalt des Harnes ist dieser Verlust natürlich procentuell grösser, als bei grösserem Jodgehalt. Für die Grösse des Verlustes ist es gleichgültig, ob der Harn mit trocknem oder feuchtem Aluminiumhydroxyd geklärt wird, oder ob das Aluminiumhydroxyd erst im Harn aus Aluminiumsulfat mit Ammoniak erzeugt wird. Bei der Fällung des Harnes mit Aluminiumhydroxyd scheint Jodalkali mit herniedergerissen zu werden.

2. Das Jodbindungsvermögen des Harnes — nach dem von mir angegebenen Verfahren bestimmt — ist nicht nur nach der Person, sondern auch nach der Tageszeit bei dem Einzelnen nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen; dieselbe beträgt 0,24 bis 1,55 mg Jod pro 100 ccm Harn. Die bei der Bestimmung nach Kellermann zu wenig erhaltene Jodmenge ist aber meist bedeutend grösser als diesem Jodbindungsvermögen des Harnes entsprechen würde.

3. Aus 20 proc. Jothion-Vasogen wird das Jothion bei einmaliger Einreibung zu etwa 26—28 pCt. resorbirt; es entspricht dies etwa den bei einmaliger Einreibung von 50 proc. Jothion-Lanolin-Salbe erhaltenen Werthen. Dass bei wiederholten Applicationen aber die Menge des resorbirten Jothions nicht unwesentlich ansteigen kann, geht ausser aus den von mir früher mitgetheilten Versuchen, besonders aus den von Sophie Lifschitz veröffentlichten, hervor, da Verfasserin nämlich besonders nach der Application am Skrotum bis etwa 71 pCt. Resorption fand.

4. Nach Einreibung grösserer Mengen von Jothion treten im Harn geringe Mengen von organischem Jod auf, welche

bis etwa 5 pCt. des gesammten im Harn ausgeschiedenen Jods betragen können.

5. Beim Aufbewahren einer Mischung von Jothion mit gleichen Gewichtstheilen Unguent. Hydrarg. einer. bilden sich bald akrolein- oder allyljodidartige Körper, welche stark reizend wirken; diese Combination ist demnach nicht empfehlenswerth.

6. Eine sichere Sterilisation des Catguts lässt sich mit Jothion, trotz seiner nicht unbeträchtlichen Desinfectionswirkung, nicht erzielen.

XXVII.

Aus der medicinischen Klinik in Graz.

Ueber Vorkommen von Labferment in den Fäces.

Von

Privatdocent Dr. **Th. Pfeiffer.**

Während dem Nachweise proteolytischer und amylolytischer Fermente in Darminhalt und Fäces wiederholt die Aufmerksamkeit von Klinikern zugewendet wurde, scheint nach Labferment bisher in den Stühlen nur in ganz vereinzelten Fällen gesucht worden zu sein. Die als gesicherte Thatsache geltende grosse Empfindlichkeit des Lab gegen Alkalien und Vernichtung durch Trypsin und Fäulnissbakterien dürfte die Vorstellung gezeitigt haben, dass es in den Fäces nicht vorkommen könne, eine Voraussetzung, mit welcher auch einige negative Untersuchungsergebnisse Johnson's[1]) übereinstimmten. Auch Luciani[2]) führt an — ob auf Grund von Versuchen, ist nicht ersichtlich —, dass Chymosin in den Fäces nicht vorkomme, und nimmt Zerstörung durch den alkalischen Darmsaft oder Rückabsorption an. Das Sammelwerk von Schmidt und Strasburger[3]) enthält keine Angabe über Lab. Dagegen ist Aldor[4]) aufgefallen, dass rectal eingebrachte und ausserhalb des Körpers mit alkalisch gemachtem Koth gemengte Milch unter Säuerung nach 1 bis 2 Stunden gerann; doch bezog er diese Erscheinung wegen des späten Eintrittes der Gerinnung und der Säurebildung auf das Bacterium coli.

Nach alledem musste es überraschen und zur weiteren Verfolgung dieser Frage ermuntern, als ich, mit Untersuchungen über das Vorkommen von Pepsin und Trypsin in entleerten Nährklystieren beschäftigt[5]), gelegentlich die Fäces auf Lab mit positivem Ausfall prüfte. Meine Methode unterschied sich von der Johnson's dadurch, dass ich nicht salzsaure Extracte des Kothes, sondern diesen selbst, thunlichst unverdünnt, auf frische Milch einwirken liess. Dünnflüssige Stühle, welche,

1) Johnson, Zeitschrift f. klin. Medicin. XIV. 247. 1888.

2) Luciani, Physiologie des Menschen. II. 98. 1905.

3) Ad. Schmidt u. J. Strasburger, Die Fäces des Menschen. Berlin 1905.

4) L. Aldor, Centralblatt f. innere Medicin. 1898. 168.

5) Zeitschrift f. experimentelle Pathologie und Therapie. III. 89. 1906.

soweit Nährklysmen in Betracht kamen, ja häufig vorlagen, wurden ohne Zusatz oder mit einigen Thymolkrystallen centrifugirt, breiige vorher zu $1/3$ bis $1/2$ mit Thymolwasser versetzt, feste mit Hilfe solchen unter Schütteln homogenisirt. Thymol hat sich mir trotz der Angabe Freudenreich's[1]), dass es Lab schwer schädige, bei allen Versuchen gut bewährt; selbst nach tage- und wochenlangem Stehen der Stühle mit Thymolwasser war die Labwirkung kaum verändert.

a) Breiiger Stuhl von neutraler Reaction mit Thymolwasser verflüssigt.

17. December:	Gerinnungszeit	der	Milch	zwischen 25 und 30 Minuten.	
21. „	„	„	„	26 Minuten.	
29. „	„	„	„	zwischen 25 und 30 Minuten.	
5. Januar:	„	„	„	„ 25 „ 30	„

b) Stuhl nach Serumklysma. Reaction alkalisch. Labung nach $1^1/_4$ Minuten. Nach $6^1/_2$ Tagen; Labung nach 1 Minute 25 Secunden.

5 ccm der überstehenden Flüssigkeit wurden, mit 5 ccm ungekochter Milch versetzt, zunächst $1/2$—1 Stunde im Wasserbade von 40—50° unausgesetzt beobachtet, nach Ablauf dieser Frist ungeronnen gebliebene Proben nach Zusatz einiger Tropfen Senföl in den Brutschrank gebracht und in grösseren Zwischenräumen controlirt. Während somit die Angaben über Gerinnungszeiten von kurzer Dauer sich auf genaue Feststellung dieser beziehen, sind die Daten über stundenlange Labungsdauer mangels zwischenliegender Beobachtungen nur als Grenzwerthe aufzufassen, innerhalb deren die Milch dick gelegt wurde.

Der besonders bei den vorliegenden, hauptsächlich auf Klysmen bezüglichen Versuchen ausserordentlich wechselnde Wassergehalt der Stühle liess eine genauere Bestimmung des Fermentgehaltes von vornherein unthunlich erscheinen; um zu quantitativen Werthen zu gelangen, müsste übrigens nicht nur von dem Trockengewichte der Fäces, sondern auch von einer einheitlichen Probekost ausgegangen werden, wobei noch die von E. Petry[2]) hervorgehobene Inconstanz der Gerinnungszeit menschlichen Labfermentes hinderlich wäre. Deshalb legte ich auch bei nothwendig werdender Verdünnung der Stühle kein Gewicht auf deren quantitativ genaue Vornahme und zeigen aus diesen beiden Gründen die in den Tabellen angeführten Zeitwerthe nur ganz allgemein rasche und langsame Gerinnung bezw. hohen und geringen Gehalt an Labferment an.

Zwanglos lassen sich die Versuche, hinsichtlich ihrer Ergebnisse, in vier Gruppen bringen:

A. Stühle mit starker Labwirkung; die Milch gerinnt in wenigen ($1^1/_4$—32) Minuten. 25 Fälle.

B. Stühle mit mittlerer Labwirkung; die Milch ist nach $1/2$, $3/4$ auch 2 Stunden flüssig und wird nach 6—7 Stunden geronnen gefunden. Einen Uebergang zwischen Gruppe A und B bildet No. 34, Labungszeit grösser als $3/4$ und kleiner als 2 Stunden. 7 Fälle.

---

1) Freudenreich, citirt nach Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1903. 183.

2) E. Petry, Zeitschrift f. experim. Pathologie u. Therapie. II. 572. 1906.

C. Stühle mit schwacher und zweifelhafter Labwirkung. Die Gerinnung der Probe bedarf mehr als 1, 3 bezw. 6 Stunden, ist jedoch nach 24 oder 36 Stunden eingetreten. 4 Fälle.

D. Stühle ohne Labwirkung. 4 Fälle.

Die letzte Gruppe — der negativen Proben — kann jedoch als nicht stichhaltig von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden, weil in allen diesen Fällen der Darminhalt stark verdünnt worden war; 3 mal handelte es sich um Serumklystiere, welche nur kurze Zeit zurückgehalten und sichtlich nach Farbe und Consistenz unverändert ausgestossen worden waren (wobei ausser der Verdünnung vielleicht auch die labhemmende Wirkung des Serum von Bedeutung ist), während der vierte Stuhl durch Wassereinlauf (von ca. $^1/_2$ Liter) gewonnen und dementsprechend stark diluirt war. Gleiches gilt von den Versuchen 9 und 10 der Tabelle III, in welchen neben geformtem Stuhl entleertes, anscheinend unverändertes Serum zur Labprobe verwendet wurde.

Es kann daher gesagt werden, dass alle untersuchten Stühle ausnahmslos innerhalb 24 Stunden die gleiche Menge Milch dick legten, und zwar deren weitaus grösste Zahl (25 von 34 Fällen) in längstens 32 Minuten.

Eine besondere Besprechung verlangen, mit Rücksicht auf die Kaseinausfällung durch Säuren, die Aciditätsverhältnisse der Gerinnungsproben, und zwar sowohl hinsichtlich der Reaction des Ausgangsmaterials als allfälliger im Verlaufe des Versuches auftretender Säuerung. Von einer genauen Neutralisirung der Stühle musste allerdings wegen der Schwierigkeit, den Farbenumschlag in den gelbbraunen Flüssigkeiten festzustellen, abgesehen werden, doch war — wie die Tabellen I—IV ausweisen — die Reaction in weitaus der Mehrzahl der Fälle gegen Lackmus neutral oder schwach alkalisch und wich auch in den als sauer bezeichneten nur wenig von der amphoteren ab. Zudem ist keine Abhängigkeit der Gerinnungsdauer von der Reaction in dem Sinne zu erkennen, dass etwa gerade die sauren Stühle energischer wirkten und schliesslich wurden stark aktive Stühle durch vorheriges Erwärmen auf 80° ihrer Fähigkeit, Milchgerinnung hervorzurufen, beraubt (z. B. 19, 21).

Ferner kann durch Bakterienwirkung zu Stande kommende Säuerung der Milch als Ursache der Kaseinfällung in den Versuchen der Gruppe A wegen der Kürze der Reactionszeit ohne weiteres ausgeschlossen werden. Bei länger dauernden Versuchen wurde Bakterienwachsthum durch Zusatz von Senföl zu hemmen getrachtet. Wo thunlich, wurde weiters die Acidität der Molke zu bestimmen gesucht und die betreffenden in die Tabellen aufgenommen Säurewerthe bewegen sich nahezu durchaus weit unterhalb der für Saurefällung der Milch erforderlichen; höchstens die Versuche 27, 29 und 31 könnten nach dieser Richtung einige Bedenken erwecken. Ausserdem überzeugte ich mich, dass Filtration durch Thonkerzen die Wirksamkeit der Stühle zwar schwächt — was auch von Lablösungen bekannt ist — aber durchaus nicht aufhebt.

Versuch 41. Diarrhoischer Stuhl. Gerinnungszeit 1 Minute 15 Secunden (vergl. Tabelle No. 32). Centrifugirt, Ueberstehendes mit Thymolkrystallen versetzt,

Tabelle I.

1. Starke Labwirkung.

a) Serumklysmen neben Nahrung.

Versuchs-No.	Bezeichnung des Patienten*)	Reaction des Stuhles	Consistenz des Stuhles	Gerinnungszeit Min.	Säuregrad der Molke ccm $\frac{n}{4}$. L	Verweildauer des Klysma Std.	Bemerkung
6	Ulcus ventriculi	alkal.	—	25	—	2	verdünnt
11	A	"	breiig	9	—	6	"
13	A	"	"	< 10	8	—	"
15	A	"	flüssig	< 15	10	—	
16	A	"	"	9—11	5	—	halbverdünnte Milch nach 16 Stunden flüssig (Senföl)
19	A	schwach sauer	breiig	8	—	1	Vergleichsprobe mit auf 100° erhitztem Stuhl n. 24 Std. ungeronnen
20	A	alkal.	dünnbreiig	< 15	8,5	1	halbverdünnt
21	Carcinoma pylori	"	"	20	9	1	halbverdünnt. Vergleichsprobe mit auf 80° erhitztem Stuhl nach 18 Stunden ungeronnen
			b) Eierweissklysmen neben Nahrung.				
12	C	neutral	dünnflüssig	30	—	—	
17	C	alkal.	breiig	32	10	mehrere	verdünnt
18	C	"	"	20	—	$2^1/_2$	
29	E	Spur sauer	flüssig	16	20	—	Milch-Ei-Cognacklystier; keine Nahrung
			c) Kein Klysma.				
26	Carcinoma ventriculi	alkal.	fest	14—15	—	kein Klysma	verdünnt
32	A	alkal.	flüssig	$1^1/_4$			
33	A	alkal.	flüssig	$1^1/_4$	3,3		
36	A	alkal.	flüssig	5—6	3,0		
37	A	schw. sauer	"	$^3/_4$			neutralisirt
38	B	neutral	breiig	26			verdünnt
49		alkal.	breiig	5			"
			d) Ausschliesslich rectale Ernährung mit Serumklysmen.				
1	A	alkal.	—	10	—	6	verdünnt
5	A	neutral	breiig	20	—		"
14	D	—	flüssig	25	—		
27	B	alkal.	dünnbreiig	$1^1/_2$	18,7	4	Milch halbverdünnt nach 16 Stunden ungeronnen (Brutschrank, Senföl)
28	B	alkal.	"	$1^1/_4$	—	4	
30	B	neutral	flüssig	$2^3/_4$	—	$4^1/_2$	

*) Für die Tabellen gelten der Kürze halber die Bezeichnungen:
A Patientin mit Ulcus ventriculi.
B " " Carcinoma ventriculi.
C Normalfall.
D Patientin mit Ulcus ventriculi.
E Gastroenterostomie nach narbiger Pylorusstenose.
F Carcinoma capitis pancreatis.

Tabelle II.

2. Mittelstarke Labwirkung.

Versuchs-No.	Bezeichnung des Patienten	Reaction des Stuhles	Consistenz des Stuhles	Gerinnungszeit Std.	Säuregrad der Stühle ccm $\frac{n}{4}$. L	Verweildauer des Klysma Std.	Bemerkung
8	A	sauer	geformt	$> 3/4$ < 6	—	2	verdünnt (Serumklystire)
34	B	sauer	flüssig	$> 3/4$ < 2	4,0	mehrere Tage	Serumklystire
24	B	—	geformt	$> 2 1/4$ < 7	—	kein Klysma	verdünnt
25	B	—	„	$> 1/4$ < 14		kein Klysma	etwa $1/2$ verdünnt. Vergleichsprobe: Milch nach 3 Tagen ungeronnen (Senföl)
31	E	neutral	flüssig	> 2 $< 6 3/4$	16,5	—	Milch-Ei-Cognacklystier, Entleerung durch Sennaklysma
39	F	—	geformt	$> 1/2$ < 6	7,0	kein Klysma	verdünnt. Acholischer Fettstuhl. Magenlab.: Gerinnung nach $4 1/2$ Std.
40	B	neutral	breiig	$> 1/4$ < 7	—	„	verdünnt

Tabelle III.

3. Schwache Labwirkung.

Versuchs-No.	Bezeichnung des Patienten	Reaction des Stuhles	Consistenz des Stuhles	Gerinnungszeit Std.	Säuregrad der Stühle	Verweildauer des Klysma Std.	Bemerkung
2	A	sauer	breiig	> 6 < 24	—	7—8 (Serumklystiere allein)	verdünnt
7	A	schw. sauer	„	> 1 < 24	—	2 (Serumklystiere allein)	„
9	D	alkal.	geformt, daneben Serum	> 3 < 36	—	— (Serumklystiere allein)	Probe mit der abgegossenen Flüssigkeit
10	D	sauer	dünnflüssig	> 1 < 36	—	— (Serumklystiere allein)	„

Tabelle IV.

4. Keine Labwirkung.

Versuchs-No.	Bezeichnung des Patienten	Reaction des Stuhles	Consistenz des Stuhles	Gerinnungszeit Std.	Säuregrad der Stühle	Verweildauer des Klysma Std.	Bemerkung
3	A	neutral	dünnflüssig	keine nach 24 Stunden		1	Entleerte Flüssigkeit wie Serum aussehend (Serumklystiere)
4	A	sauer	„	keine nach 48 Stunden		ca. 2	„ (Serumklystiere)
22		neutral	„	keine nach 24 Stunden		$1/2$	„ (Serumklystiere)
23	B	„	„	„		kein Klysma	Wassereinlauf daher sehr verdünnt

wiederholt durch Papierfilter filtrirt. Labwirkung des Filtrates: 1 Min. 25 Sec.; des Filtrates durch Kerze: 6 Minuten. Reaction amphoter.

Versuch 42. Labungszeit 1 Minute 15 Secunden (vergl. Tabelle No. 28). Der $6\frac{1}{2}$ Tage gestandene Stuhl durch Papier filtrirt; das klare Filtrat verkäst das gleiche Volum Milch in 1 Min. 25 Sec., das Filtrat durch Thonkerze in 2 Min. 25 Sec. Acidität (für 100 ccm) $= 3$ ccm $\frac{n}{4}$ · Lauge.

Versuch 43. Diarrhoischer Stuhl, hellgelb, schwach sauer (vergl. Versuch 37). Labung vor der Filtration in $^3/_4$ Minuten, Filtrat durch Papier $1^1/_2$ Minute, durch die Kerze in 3 Minuten.

Durch stundenlanges Schütteln eines klaren Stuhlfiltrates mit Knochenkohle gelang es auch, aus dieser ein wirksames Glycerinextract darzustellen.

Endlich wurde festgestellt, dass das Gerinnsel in Alkali unlöslich ist.

Die beobachtete Gerinnung der Milch ist demnach zweifellos auf labende Wirkung der Fäces zu beziehen. Dieser Befund steht in bemerkenswerthem Gegensatze zu der Thatsache, dass Pepsin und Trypsin in Stühlen kaum zu finden sind, und in Uebereinstimmung mit der sehr regelmässigen Anwesenheit von Amylase[1]. Soll eine Erklärung hierfür gesucht werden, so könnte eine im Vergleich zu den proteolytischen Fermenten grössere Resistenz des Magen- und Pankreaslab gegenüber den auf dem weiteren Wege durch den Darm schädigend wirkenden Momenten angenommen, ferner an die hohe Wirksamkeit des Lab oder an dessen Production im Darm selbst gedacht werden.

Der erstgenannten Annahme scheint allerdings die Schädigung des Lab durch Alkalien und durch Fäulniss zu widersprechen, doch dürfte erstere nach Beobachtungen E. Petry's[2] weit geringer sein, als bisher angenommen wurde und auch Fäulniss nach mehrfachen eigenen Erfahrungen an tage- und selbst wochenlang aufbewahrten Stühlen die Labwirkung nur langsam aufheben.

Die ungemein hohe Wirksamkeit des Labfermentes ist bekannt. Hammarsten[3] fand, dass es die 4 bis 800 000 fache Menge Kasein umsetzen könne und Fuld[3] schätzt seine Wirksamheit auf mindestens $1:3 \times 10^7$.

Die Annahme schliesslich, dass Lab auch in den tieferen Abschnitten des Darmes producirt werde, wird dadurch nahegelegt, dass es gleich der Amylase in den Stühlen erscheint. Für diese hat nämlich Strasburger wahrscheinlich gemacht, dass nicht ihr dem Pankreas entstammender Antheil, sondern nur das amylolytische Ferment des unteren Dünndarmes in den Fäces erhalten geblieben ist. Thatsächlich hat schon Baginsky[4] aus dem Dünndarm des Kalbes Extracte von intensiver labender Wirkung bekommen. Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass auch Dünndarm- und Dickdarminhalt des Hundes und Kaninchens Labwirkung entfaltet, prüfte ich mit Glycerin oder verdünnter Salzsäure gewonnene Auszüge der Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut dieser Thiere auf Lab.

Der aufgeschnittene Darm wird gründlich in fliessendem Wasser gewaschen, die Schleimhaut abgezogen und nochmals gewaschen, zerschnitten und mit Sand unter Glycerinzusatz sorgfältig verrieben.

---

1) Vergl. Strasburger, Deutsches Archiv f. klin. Medic. 67. 238. 1900 und meine Untersuchungen über Nährklysmen a. a. O.

2) Private Mittheilung.

3) Citirt nach Oppenheimer, Die Fermente. Leipzig 1903. S. 181—182.

4) Baginsky, Zeitschrift f. physiolog. Chemie. VII. 209. 1882.

Tabelle V.

Schleimhaut-Extracte.

Versuchs-No.	Versuchsthier	Darmtheil	Darmwand				Darminhalt	
			Extractionsmittel	Extractionsdauer	Labwirkung	Acidität der Molke	Darmtheil	Labwirkung
44	Kaninchen	Coecum	Glycerin	mehrere Tage	26 Std. 0	—	Coecum	9 Std. +
45	Kaninchen	Dünndarm	Glycerin	4 Tage	$> 3\frac{1}{4}$ Std. < 10 „	21	Colon	$> \frac{1}{2}$ Std. $< 2\frac{1}{2}$ „
		Coecum	Glycerin	1 Tag	8 Std. 0 24 „ +	7		
		Colon	Glycerin + HCl	4 Tage	24 „ 0	—		
46	Kaninchen	Dünndarm	0,125 pCt. HCl.	2 Tage	$> 7\frac{1}{2}$ Std. < 23 „	6	Colon	20 Minuten
		Dickdarm	„	2 „	24 Std. negativ	8		
47	Hund entpankreast	Jejunum	Glycerin	2 „	36 Std. negativ	—	Dünndarm	$4\frac{1}{4}$ Minuten
			Glycerin + HCl	2 „	22 Std. negativ	—		
		Ileum	Glycerin	2 „	36 Std. negativ	—		
			Glycerin + HCl	$\frac{1}{2}$ Tag	7 Minuten	10		
48	Hund	Jejunum	Glycerin + HCl 0,125 pCt. ana	5 Tage	$> 2\frac{1}{2}$ Std. < 8 „	6	Dünndarm	? NB. Fibrinflocken Nachts über gelöst.
		Ileum	„	5 „	24 Std. negativ	—	Dickdarm	$1\frac{1}{4}$ Minuten amphoter
50	Hund Darmisolirung vergl. unten	Jejunum u. unterstes Ileum, je 20 cm	„	$1\frac{1}{2}$ „	> 8 Std. < 24 „	10	Dickdarm	$1\frac{1}{2}$ Minuten

Wie aus der tabellarischen Zusammenstellung (Tab. V) ersichtlich, entfalteten Dünndarmextracte meist nur schwach labende Wirkung, erst nach Stunden wurde die Milch von ihnen dick gelegt. Einigemale waren sie innerhalb der Beobachtungszeit von 22 bis 36 Stunden ganz unwirksam und nur einmal wurde ein hochwirksamer Auszug aus dem Ileum des Hundes gewonnen (Versuch 47: Gerinnungszeit 7 Minuten). Dickdarmextract labte nur in einem Falle die Milchprobe. Immerhin zeigen auch die vorliegenden Versuche, dass die Darmschleimhaut Lab oder Labzymogen enthält.

Völlig einwandsfrei könnte die Unabhängigkeit des Labfermentes der Fäces von jenem des Magens und Pankreas bewiesen werden, wenn es trotz Ausschaltung dieser beiden Organe erhalten bliebe.

Zunächst konnte ich nachweisen, dass Dickdarminhalt eines pankreas-

lösen Hundes[1]) Milch in $1\,^1/_4$ Minuten gerinnen liess. Dann ging ich daran, die Secrete des Magens, der Bauchspeicheldrüse und Leber nach aussen abzuleiten und den Inhalt des übrigen Darmes auf Labgehalt zu prüfen.

Das Duodenum wurde nahe seinem Ende vollständig durchtrennt, die beiden Stücke blind verschlossen und in jedes seitlich eine Dastre'sche Canüle eingeführt; die Fisteln wurden extraperitoneal versorgt.[2]) 24 bis 36 Stunden nach der Operation wurde begonnen, durch die untere Fistel Milch mit Mehl, Zucker und Somatose einzugiessen.

Versuch 50. Der Hund überlebt die Operation nur 32 Stunden. Dünndarminhalt verdünnt mit Thymolwasser: Milchgerinnung in $1^1/_2$ Minuten (1 ccm Inhalt : 5 ccm Milch).

Versuch 51. 3 Tage nach der Operation eingegangen. Darminhalt mit Thymolwasser verdünnt. Milch nach 30 Minuten ungeronnen, nach 2 Stunden festgeronnen. Acidität: für 100 ccm 15 ccm $\frac{n}{4}$ · Lauge.

Versuch 52. Lebt $4^1/_2$ Tage. Inhalt aus dem oberen Dünndarm (Milchkoth) gegen Lackmus neutralisirt und verdünnt mit Thymolwasser; Milchgerinnung in 9 Minuten. Acidität 5 ccm $\frac{n}{4}$ · Lauge für 100 ccm Molke.

Versuch 53. Lebt 4 Tage. Inhalt aus dem obersten Dünndarm alkalisch, neutralisirt, mit Thymolwasser verdünnt, centrifugirt. Milchgerinnung beginnt nach 20 Minuten.

Am Menschen hatte ich Gelegenheit in einem Falle einer Fistel an der Flexura sigmoidea den Fistelkoth und in das Rectum eingeführte Milch bezw. Rinderserum getrennt auf Lab zu untersuchen.

Versuch 54. a) Fistelkoth mit wenig Thymolwasser verdünnt. Labwirkung $2^1/_2$ Minuten.

b) 200 ccm Milch in das Rectum eingegossen; nach 2 Stunden mit Mühe 10 ccm wiedergewonnen, ungeronnen. Acidität 9 ccm $\frac{n}{4}$ · Lauge.

c) 200 ccm Milch in das Rectum eingegossen; nach 2 Stunden 15 ccm entleert, ungeronnen.

d) 100 ccm Rinderserum Nachts über im Rectum; mit wenig Tavel'scher Lösung ausgewaschen. Reaction schwach alkalisch. In 24 Stunden keine Gerinnung. In der Spülflüssigkeit ist hitzecoagulables Eiweiss vorhanden, welches sich bei biologischer Prüfung als Rindereiweiss erweist.

Die experimentelle Untersuchung zeigt somit, dass der Darminhalt von Thieren auch nach Fernhalten des Zuflusses von Magen- und Pankreassecret eine Labwirkung entfaltet, welche den sonstigen Befunden

---

1) Herr Dr. H. Eppinger hatte die Güte, mir dieses Versuchsthier zu überlassen.

2) Herrn Dr. Streissler, Assistenten der chirurg. Klinik, verdanke ich die Ausführung dieser Operation.

über den Gehalt der Fäces an diesem Ferment durchaus nicht nachsteht.

Nicht nur im Magen und Pankreas, sondern auch im (Dünn-) Darm wird also Labferment gebildet, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob ausser der Darmschleimhaut etwa auch Darmbakterien an seiner Production betheiligt sind.

Die Labbildung im Darm selbst dürfte hauptsächlich Ursache dafür sein, dass dieses Enzym, abweichend von den eiweissspaltenden, nahezu regelmässig in den Fäces enthalten ist.

XXVIII.

Aus der II. med. Universitätsklinik in Berlin.

Ueber das Vorkommen von Stärkekörnern im Blut und im Urin.

Von

Dr. **Rahel Hirsch,**
Assistentin der Klinik.

Dass corpusculäre Elemente vom Magendarmkanal aus unverändert ins Blut gelangen und von hier aus durch die Nieren ausgeschieden werden könnten, schien als physiologischer Process dem physiologischen Denken etwas beinahe Unmögliches zu sein. Arbeiten, die Angaben in dieser Richtung brachten, konnte ich, nachdem ich meine weiterhin zu berichtende, uns Allen zunächst unglaublich erscheinende Beobachtung machte, nur in dem 1859 von Donders (1) erschienenen Lehrbuche finden. Unter Anderem wird darin berichtet, dass einige Autoren den Uebertritt von Kohlenpartikelchen ins Blut vom Darme aus nachgewiesen haben wollten; ferner bemerkt Donders, dass er selber beim Frosche Amylumkörnchen ins Blut vom Darme aus hätte übertreten sehen. Dass aber diesen ganz vereinzelten älteren Beobachtungen niemals irgend welche Bedeutung beigelegt wurde, geht schon aus der Thatsache hervor, dass man in der Physiologie es bisher als vollständig feststehendes Factum betrachtete, dass geformte Elemente vom unverletzten Darm aus unmöglich ins Blut gelangen könnten.

Thatsache ist nun, dass Stärkekörner — Kartoffelstärke — ebenso wie Weizenstärke, die Grösse der ersteren liegt zwischen 0,06 bis 0,100 mm (2), die der letzteren zwischen 0,02 bis 0,07 mm, die in grösserer Menge roh dem Magendarmkanal zugeführt werden, vom normalen, gesunden Menschen und Hunde unverändert durch die Nieren unter vollständiger Erhaltung der bekannten Structur wieder ausgeschieden werden.

Nur die immer wiederkehrende Erscheinung, welche unter Ausschliessung jeder Verunreinigung die getroffenen Versuche stets in der gleichen Weise zeigten, musste das gewohnte physiologische Denken der nicht mehr anzuzweifelnden Thatsache gegenüber beugen.

Einem Hunde von 9 kg Körpergewicht wurden z. B. innerhalb von 12 Stunden 500 g Kartoffelstärke roh in kalter Milch verabreicht. Nach

12 Stunden wurde ein Aderlass gemacht. 50 ccm Blut wurden unter allen Cautelen, die jede nur denkbare Verunreinigung von aussen ausschloss, entnommen und unter derselben Rücksichtnahme sedimentirt und von dem Sedimente Präparate angefertigt. Zu dem Tropfen Blutsediment wurde ein Tropfen Lugol'scher Jodjodkaliumlösung zugesetzt.

Betonen möchte ich nun:

1. dass das Jod erst kurze Zeit — wenige Minuten genügen — eingewirkt haben muss, damit die charakteristische blauschwarze Färbung zu Tage tritt,
2. dass ich öfter erst mehrere Präparate durchsuchen musste, bis ich die dann nicht zu übersehenden Stärkekörner fand, und zwar in demselben Präparate 2, höchstens 3 zwischen rothen Blutkörperchen eingebettet.

Im Urinsedimente sind die Stärkekörner dann ebenso gefärbt und ungefärbt beim Menschen ganz vereinzelt, beim Hunde viel zahlreicher, ohne Schwierigkeit aufzufinden und nicht nur im Verlaufe des Verfütterungstages, sondern auch noch im Harnsedimente des folgenden Tages.

Bei gesunden normalen Menschen waren nach Einnahme von 100 bis 250 g Kartoffel- oder Weizenstärke, die in den Kaffee roh eingerührt oder nur mit kaltem Wasser angerührt, getrunken worden waren, im Urinsedimente einzelne Stärkekörner in vollständig unverändertem Zustande nachweisbar, bei Hunden nach Zufuhr — neben der gewohnten Nahrung — von Mengen von 50—200 g zahlreiche Stärkekörner im Harnsedimente vorhanden.

Abgesehen von dieser Amylurie war das Verhalten des Urines in keiner Weise ein von der Norm abweichendes.

Zahlreicher als beim normal lebenden Menschen traten die Stärkekörner im Urinsedimente einer Hungerkünstlerin auf, die nach 15 Tagen des Hungerns am 16. Tage mit dem zuerst eingenommenen Kaffee 250 g Kartoffelstärke trank. Einzelne Stärkekörner waren schon in dem eine Stunde und 15 Minuten nach der ersten Nahrungsaufnahme gelassenen Urin vorhanden. Dass auch hier jede Täuschung durch Verunreinigung vermieden wurde, brauche ich wohl nach dem vorher Erwähnten nicht nochmals zu betonen. Auch am folgenden Tage wurden von der Frau noch Stärkekörner ausgeschieden, eine Thatsache, die ich bei normalen Menschen und Hunden in allen Versuchsfällen beobachten konnte. Der bei Menschen fast immer erst am 2. Tage abgesetzte Koth war stets von normaler Form und Farbe, mikroskopisch waren zahlreiche Stärkekörner in demselben Zustande, wie sie eingeführt worden waren, ungequollen, vorhanden. Dass selbst bei gewöhnlicher gemischter stärkemehlreicher Nahrung die Fäces gesunder Menschen mikroskopisch nachweisbare Stärke enthalten, ist von verschiedenen Autoren beobachtet worden (3). Bei Hunden von 10 kg Körpergewicht enthielten die Fäces schon nach Zufuhr von 50 g gut in Milch verkleisterter Stärke wallnussgrosse Kothballen, die vollständig aus verkleisterter Stärke bestanden. Dieselben Thiere setzten nach 8 tägigem Hungern nach Darreichung von 25 g verkleisterter Stärke keinen Koth ab, der Urin beider Thiere enthielt aber im Sedi-

mente nachweisbare Stärke, die wie die zugeführte, gequollen war. Der Urin des folgenden Tages war in diesen beiden Fällen vollständig stärkefrei. Ich betrachte es nun als meine weitere Aufgabe, das Verhalten anders geformter Elemente in dieser Richtung hin zu prüfen, sowie ganz besonders am Thierexperiment den Weg der Stärkekörner im Verdauungstractus zu verfolgen.

Literatur.

1. Donders, Physiologie des Menschen. 2. Aufl. 1859. S. 325—326.
2. Tollens, Handbuch der Kohlenhydrate. Bd. I. S. 170—171.
3. Schmidt u. Strasburger, Die Fäces des Menschen. 2. Aufl. S. 72.

XXIX.

Aus der II. med. Universitätsklinik in Berlin.

Glykosurie nach Schilddrüsenexstirpation bei Hunden.

Von

Dr. **Rahel Hirsch,**
Assistentin der Klinik.

Auf dem Wiesbadener Congresse für innere Medizin im Jahre 1891 berichtete Falkenberg (1), dass von 16 Hunden, die den Folgen der Schilddrüsenexstirpation erlegen waren, 11 an Glykosurie litten, und dass bei 2 Thieren, die Monate lang am Leben geblieben waren (die Section hatte später das Vorhandensein von Nebenschilddrüsen ergeben) „der Diabetes", wie Falkenberg es nannte, das einzige Krankheitssymptom bildete. Ueber die einzelnen Thiere liegen keine näheren Daten vor, nur dass das höchste Maass der Glukoseausscheidung 8,1 g betrug. Ueber die Art der Ernährung der Thiere ist auch keine Angabe gemacht.

Naunyn (2) „hält es nicht für ausgeschlossen, dass es sich hier um den Hungerdiabetes (Diabetes der schlecht ernährten Hunde) Hofmeister's (3) handelt".

Im Gegensatze hierzu steht die Auffassung Pflüger's (4), der diese Glykosurie ebenso wie die nach Pankreas- und Speicheldrüsenexstirpation erfolgende „als eine in der specifischen Function der genannten Drüsen bedingte" betrachtet.

In vorliegenden Versuchen wurde nun die Erscheinung der Glykosurie bei 8 thyreoidectomirten Hunden beobachtet. Die Exstirpation der Schilddrüsen wurde von zwei chirurgischen Collegen theils mit, theils ohne Narkose ausgeführt. Ich möchte auch an dieser Stelle den Herren Dr. Guleke und Dr. Hildebrandt meinen Dank aussprechen. Bei 6 Thieren handelte es sich um vollständige Exstirpation, bei 2 Thieren wurde je die Hälfte einer Drüse stehen gelassen.

Wie aus Tabelle I (folgende Seite) hervorgeht, liegt hier Glykosurie vor, die nicht in Parallele mit der Zuckerausscheidung der schlecht ernährten Hunde Hofmeister's zu setzen ist. Denn am 4. Tage, an dem zuerst die Ausfallserscheinungen in der Tetanie sich äusserten, wurden, nachdem am Tage zuvor bei gemischter Kost keine Spur von Glukose nachweisbar war, auf Zufuhr von 100 g Glukose 41,6 g mit dem

Tabelle I.

Hund, männlich, wiegt 6350 g. Operation am 19. I. 06, ausgeführt von Herrn Dr. Guleke Abends 6 Uhr. Aether-Narkose.

Datum	Urinmenge	Glukosegehalt		Fütterung		Bemerkungen
	ccm	pCt.	g			
20. I.	500	0,5	2,5	frisst gut	gem. Kost	
21.—22. I.	500	0,19	0,57	„	„	
22.—23. „	700	—	—	„	„	
23.—24. „	800	5,2	41,6	„	gem. Kost + 100 g Glukose	Nach der Nahrungsaufnahme tritt Dyspnoe auf, Tetanie.
24.—25. „	500	0,12	0,60	„	gem. Kost	
25.—26. „	350	—	—	frisst nicht	—	
26.—27. „	150	3,8	5,7	frisst	100 g Fleisch 50 g Glukose	
27.—28. „	Urin theilweise ausserhalb des Käfigs gelassen	Spur	Glukose	frisst nicht	—	
28.—29. „		—	—	„	—	Beim Versuche mit der Schlundsonde zu füttern, tritt allgemeine Tetanie auf, Respirationsstillstand. Durch künstliche Athmung erholt sich das Thier allmählich, ist aber noch nach 15 Minuten steif. Gewicht 5670 g.
29.—30. „	250	3 g Dextrin ausgeschieden		frisst	100 g Fleisch 20 g Dextrin (Kahlbaum) in 100 ccm Milch	Das ausgeschiedene Dextrin hat dieselben Eigenschaften wie das zugeführte. Jodfärbung: dunkelroth, reducirt stark Fehling'sche Lösung. Drehung: 8° d. Durch Alkoholfällung werden die 3 g Dextrin wiedergewonnen.
30.—31. „	250	—	—	„	100 g Fleisch	Hinterkopf stets in den Nacken geworfen, Schnauze hoch gehalten.
31. I.—1. II.	100	1,5	1,5	„	100 g Fleisch Brot	Urin ist eiweisshaltig; keine Cylinder.
1.—2. II.	150	3,2	4,8	„	20 g Stärke in 200 ccm Milch gekocht	Trinkt bis auf kleinen Rest die Milch.
3. II.	—	—	—	—	—	Gewicht: 5200 g, todt.

Urin ausgeschieden. Ich habe mich wiederholt davon überzeugt, dass gesunde Thiere von dem gleichen Körpergewicht nach Verfütterung von 100 g Glukose neben der gewöhnlichen Nahrung, keine Glykosurie zeigten.

Bemerkenswerth ist bei diesem Versuchsthier der Befund vom 10. Tage (29.—30. Januar); v. Leube (5) berichtet in der „Deutschen Klinik" in der Abhandlung über extrabuccale Ernährung, dass subcutan injicirtes Dextrin, wie Gürber auf seine Veranlassung durch das Thierexperiment bewiesen habe, unverbrannt durch den Harn ausgeschieden werde. Diese Versuche sind durch Paul Mayer (6) bestätigt worden. Letzterer fügte noch hinzu, dass das aus dem Urine wiedergewonnene Dextrin sich nicht mehr mit Jod färbe und keine reducirende Eigenschaft mehr besässe. Dass dagegen das per os in den Magen eingeführte Dextrin vom Kaninchen glatt verbrannt werde.

Im vorliegenden Versuche wurden nun von 20 g Dextrin (Kahl-

baum), die per os zugeführt wurden, 3 g unverändert durch Alkoholfällung wiedergewonnen. Dieses letztere Dextrin zeigte dieselben Eigenschaften wie das zugeführte. Es färbte sich mit Lugol'scher Jodjodkaliumlösung tief dunkelroth, die Farbe schwand beim Erwärmen um bei der Abkühlung wiederzukehren, es reducirte Fehling'sche Lösung stark und drehte rechts. Es ist mir bei Wiederholung dieses Versuches nur noch in einem Falle, wie weiterhin ersichtlich sein wird, gelungen Dextrinurie zu beobachten. In allen anderen Fällen bei normalen Hunden wie auch bei solchen, die Ausfallserscheinungen der Schilddrüsenexstirpation zeigten, war der Versuch negativ. Auch nach Darreichung von 50 g Dextrin (Kahlbaum) an normale Hunde konnten auch nicht Spuren von Dextrin im Urine nachgewiesen werden.

Tabelle II.

Hund wiegt **5000** g. Operirt am 31. I. Abends 7 Uhr. (Herr Dr. Gulcke), (Morphium). Aether-Narkose.

Datum	Urinmenge	Glukosegehalt		Fütterung	Bemerkungen
	ccm	pCt.	g		
1.–2. II.	200	**0,5**	**1,0**	gem. Kost	Munter; frisst gut.
2.–3. „	150	—	—	frisst nichts	Apathisch; Nickhaut vorgeschoben.
3.–4. „	170	2,0	3,4	20 g Stärke in 200 ccm Milch gekocht	Gewicht: **4520** g.
4.–5. „	—	—	—	—	Tetanie; frisst nichts.
5.–6. „	50	Spuren		etwas Milch	Gewicht: **4050** g; todt.

Tabelle III.

Hund wiegt **9770** g. Operirt am 31. I. (Herr Dr. Gulcke), (Morphium). Aether-Narkose.

Datum	Urinmenge	Glukosegehalt pCt.	Glukosegehalt g	Fütterung	Bemerkungen
1. II.	250	0,01	0,025	gem. Kost	Munter; frisst gut.
1.–2. II.	150	0,08	0,12	gem. Kost	Munter; frisst gut.
2.–3. „	250	**0,35**	**0,88**	**20** g Stärke in 200 ccm Milch gekocht, **170** g Fleisch	Frisst alles sofort gierig.
3.–4. „	200	**0,41**	**0,82**	**30** g Stärke in 200 ccm Milch **170** g Fleisch	12 Uhr Mittags sehr munter; frisst alles gierig auf um 1 Uhr. Um 1 Uhr 30 Min. plötzlich allgem. Krämpfe, liegt am Boden des Käfigs, 2 Min. lang allgem. Convulsionen, erholt sich allmählich, ist dann apathisch.
4.–5. „	70	red. spur. kein Dextrin		**30** g Dextrin 200 ccm Milch 150 g Fleisch	Hat öfters Anfälle; allgem. Convulsion, Schaum vor der Schnauze dabei. Das Dextrin war das gewöhnlich käufliche.
5.–6. „	—	—	—	frisst nicht	Anfälle.
6.–7. „	70	red. spur. kein Dextrin		150 g Fleisch **30** g Dextrin	Anfälle, aber nicht mehr so intensiv. Das verabreichte Dextrin war das gewöhnliche käufliche.
7.–8. „	115	red. spur.		180 g Fleisch **25** g Dextrin	Frisst gut.
8.–9. „	255	—	—	60 g Fleisch 50 g Kartoffelbrei 100 ccm H_2O	Frisst gut.

Datum	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	g	Fütterung	Bemerkungen
9.—10. II. } 10.—11. „ }	200	0,25	0,5	60 g Fleisch 100 g Kartoffelbrei 100 ccm H_2O	Frisst gut.
11.—12. „	100	0,25	0,5	100 g Fleisch 200 ccm Milch 60 g Kartoffelbrei	Frisst gut.
12.—13. „	180	—	—	200 g Fleisch 100 g Kartoffelbrei	Urin enthielt viel Eiweiss.
13.—14. „	350	0,5	1,75	200 g Fleisch 30 g Glukose 100 ccm H_2O	
14.—15. „	500	0,01	0,05	200 g Fleisch 30 g Stärke in 100 ccm Milch + 200 ccm H_2O	
15.—16. „	700	—	—	200 g Fleisch	
16.—17. „	500	—	—	200 g Fleisch 200 ccm Milch	Gewicht: **6090** g, Abends todt.

Aus den Tabellen II und III ist wiederum der Einfluss der Kohlenhydratzufuhr auf die Ausscheidung der Glukose ersichtlich. Das in dem Versuche (Tabelle III) zugeführte Dextrin war nicht das Kahlbaum'sche Präparat, sondern das gewöhnliche käufliche. Es wurde in keinem Falle ausgeschieden.

Tabelle IV.

Hündin. Operirt am 14. II. 06, Abends 6 Uhr (Herr Dr. Gulcke). Gewicht **10 200** g, war ein **Jahr lang nur mit Kartoffelbrei** (1000 g täglich) ernährt warden, hatte Struma beiderseits. Erhält vor der Operation neben dem täglichen Kartoffelbrei 40 g Dextrin in 50 ccm Milch + 100 ccm H_2O (Dextrin Kahlbaum).

Datum	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	g	Bemerkungen
14. II.	415	0,5 g Dextrin ausgeschieden		Erhält täglich 1000 g Kartoffelbrei.
15.—16. II.	300	—	—	„ „
16.—17. „	100	2,1	2,1	Neben dem Kartoffelbrei 40 g Stärke in 100 ccm Milch + 100 ccm H_2O gekocht.
17.—18. „	150	—	—	Kartoffelbrei 1000 g.
18.—19. „	220	0,1	0,12	Kartoffelbrei 1000 g + 40 g Stärke in 100 ccm Milch + 100 ccm H_2O gekocht.
19.—20. „	300	—	—	Frisst wenig, nur 50 g Stärke in 200 ccm Milch.
20.—21. „	120	4	4,8	Frisst nicht, trinkt nichts, Dyspnoe; scheuert beständig den Kopf gegen den Fussboden.
21.—22. „ } 22.—23. „ }	70	—	—	50 g Glukose, 200 ccm Milch, grosse Krämpfe, schlägt um sich, allgemeine Convulsionen.
23.—24. „ } 24.—25. „ }	323	2	6,46	50 g Stärke in 300 ccm Milch roh eingerührt.
25.—26. „	—	—	—	Gewicht: **9800** g, todt.

Der zu diesem Versuche verwendete Hund war zu anderen Versuchszwecken ein Jahr lang nur mit Kartoffelbrei (1000 g täglich) ernährt worden. Es war, wie die Section später ergab, ein ausserordentlich fettes Thier, alle Organe stark verfettet. Der Hund hatte eine stark entwickelte Struma, wie auch Herr Dr. Westenhoeffer die Güte hatte zu bestätigen. Glykosurie hatte der Hund nie gezeigt, aber schon vor der Operation schied er nach Eingabe von 40 g Dextrin (Kahlbaum) per os, 0,5 g unverändert aus. Im Uebrigen tritt auch hier die Glykosurie sehr charakteristisch hervor. Der Befund vom 7. und 8. Tage (19.—20. u. 20.—21. Februar), dass die Glykosurie nicht an dem Verfütterungstage, sondern erst am folgenden Tage auftrat, ist eine Beobachtung, die ich seitdem wiederholt gemacht habe.

Dieser Versuch zeigt ausserdem eclatant, dass die schwersten Ausfallserscheinungen auch auftreten, selbst wenn nur Kohlenhydrate, wie in diesem Falle schon ein Jahr lang zuvor, verfüttert werden.

Tabelle V.

Hund. Operirt am 15. III. 06 (Herr Dr. Hildebrandt). Gewicht: **10700** g.

Datum	Urinmenge	Glukosegehalt		Fütterung	Bemerkungen
	ccm	pCt.	g		
15.—16. III.	180	—	—	je 300 g Fleisch, 250 ccm Milch	
16.—17. „	160	—	—		
17.—18. „	175	—	—		
18.—19. „	200	0,2	0,4	300 g Fleisch, 20 g Glukose	Morgens grosser Anfall.
19.—20. „	Diarrhoe	—	—	nur Wasser	Häufig Anfälle.
20.—21. „	100	—	—	200 g Fleisch	
21.—22. „	120	—	—	„	Oefters Anfälle.
22.—23. „ } 23.—24. „	375	4,9	18,375	200 ccm Milch 30 g Glukose 200 ccm Milch	
24.—25. „	Diarrhoe, Erbrechen	—	—	etwas Wasser	Constant Tetanie, Trismus.
25.—26. „	—	—	—	frisst nicht, trinkt nicht	Grosse Anfälle; in einem solchen am 27. III. Abends todt.
26.—27. „	—	—	—	„	

Die Glykosurie nach vollständiger Exstirpation der Schilddrüsen ist auch nach diesem Versuche (Tabelle V) ganz manifest.

Die Tabellen VI und VII zeigen das Verhalten zweier Hunde, denen die Hälfte je einer Drüse stehen gelassen worden war. Auch hier zeigt sich an einzelnen Tagen, ca. 18 Tage nach der Operation (12.—13. Juni) wiederum am Tage nach der Fütterung von 50 g Stärke eine Ausscheidung von 1,74 g Glukose. Ebenso scheidet der Hund in Tabelle VII am 5. Tage, nachdem Tags zuvor 50 g verkleisterte Stärke zugeführt worden waren, 1,0 g Glukose aus.

Tabelle VI.

Hund, männlich. Operirt am 21. II. 06 Abends (Herr Dr. Guleke). Die Hälfte einer Drüse bleibt stehen. Das exstirpirte Stück zeigt Uebergang von normaler zu colloid-strumöser Thyreoidea. (Dr. Westerhoeffer). (Morphium) Aether-Narkose. **9500** g Gewicht.

Datum	Urinmenge	Glukosegehalt		Fütterung	Bemerkungen
	ccm	pCt.	g		
22.—23. II.	—	—	—	2 g KJ mit 130 g Fleisch	Frisst gut.
23.—24. „	300	—	—	2 g metall. Jod in 300 g Fleisch	Hund ist apathisch.
24.—25. „				säuft nur Wasser und etwas Milch	Blut im Stuhle
25.—26. „				nur Wasser	Sehr blutiger Stuhl, der wenig geformt ist.
26.—27. „ 27.—28. „ 28.II.—1.III.	230	—	—	frisst kaum	
1.—2. „	150	—	—	300 g Fleisch, frisst gut	
2.—3. „	230	—	—	300 g Fleisch, frisst sehr gut	
3.—4. „	250	—	—	350 g Fleisch, frisst sehr gut	
4.—5. „	300	—	—	250 g Fleisch, 50 g Stärke	
5.—6. „	450	—	—	300 g Fleisch, 50 g Glukose	
6.—7. „	250	—	—	100 g Fleisch, 100 g Stärke in Milch roh	
7.—8. „	Diarrhoe			300 g Fleisch	Gewicht: **10 100** g.
8.—9. „	450	—	—	300 g Fleisch	
9.—10. „	250	—	—	300 g Fleisch	
10.—11. „	450	—	—	300 g Fleisch	
11.—12. „	525	—	—	300 g Fleisch, 50 g Stärke in 200 ccm Milch roh	
12.—13. „	580	0,3	1,740	300 g Fleisch	
13.—14. „	450	—	—	300 g Fleisch	
14.—15. „	200	—	—	300 g Fleisch, 300 ccm Milch	
15.—16. „	230	Spur Glukose		300 g Fleisch, H_2O	Gewicht: **10 220** g.
16.—17. „	400	—	—	300 g Fleisch, H_2O	
17.—18. „	350	—	—	300 g Fleisch, 300 ccm Milch	
18.—19. „	800	—	—	300 g Fleisch, 30 g Glukose	
19.—20. „	460	—	—	300 g Fleisch, 250 ccm Milch	
20.—21. „	740	—	—	300 g Fleisch, 300 ccm Milch, 200 ccm H_2O	
21.—22. „	895	—	—	300 g Fleisch, 300 ccm Milch, 200 ccm H_2O	
22.—23. „	270	—	—	200 ccm Milch, 200 ccm H_2O	Verweigert jegliche Fleischnahrung.
23.—24. „	200	—	—	50 g Glukose, 100 ccm H_2O, 300 ccm Milch	In Milch. Kein Fleisch.
24.—25. „	225	Spur		300 ccm Milch	Kein Fleisch.
25.—26. „	290	0,2	0,6	600 ccm Milch	Kein Fleisch. Gewicht **8800** g
26.—27. „	Diarrhoe			600 ccm Milch	Kein Fleisch.
27.—28. „	erbricht			500 ccm Milch, 20 Tropfen Opium, 40 g Glukose	
28.—29. „	310	—	—	200 ccm Milch	
29.—30. „	275	1,7	4,675	300 ccm Milch, 50 g Glukose	Gewicht: **8800** g.
30.—31. „	Diarrhoe			500 ccm Milch	Verweigert Fleisch.
31.III.—1.IV.	erbrochen			500 ccm Milch	„
1.—2. IV.	erbrochen			300 ccm Milch	„
2.—3. „	erbrochen			300 ccm Milch	„
3.—4. „	140	—	—	200 g Fleisch, 30 g Glukose	Frisst das Fleisch wieder.
4.—5. „	330	—	—	300 g Fleisch	„
5.—6. „	240	0,5	1,2	300 g Fleisch, 50 g Stärkekleister	„
6.—7. „	425	—	—	300 g Fleisch	„ Gewicht: **8150** g.

Tabelle VII.

Hund. Operirt am 7. III. 06. Die Hälfte einer Drüse bleibt stehen. (Herr Dr. Hildebrandt.) Gewicht: 11800 g. Ohne Narkose. Morphium.

Datum	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	Glukosegehalt g	Fütterung	Bemerkungen
7.—8. III.	350	1,2	4,2	gem. Kost	
8.—9. "	175	—	—	gem. Kost	
9.—10. "	260	—	—	Fleisch, 250 ccm Milch	
10.—11. "	275	—	—	300 g Fleisch, 50 g Stärke	
11.—12. "	250	0,4	1,0	300 g Fleisch, Wasser	
12.—13. "	250	0,3	0,8	300 g Fleisch, Wasser	
13.—14. "	350	—	—	300 g Fleisch, Wasser	
14.—15. "	150	—	—	300 g Fleisch, Milch	Gewicht: 10 750 g.
15.—16. "	262	—	—	300 g Fleisch, Milch	
16.—17. "	175	—	—	300 g Fleisch, Wasser	
17.—18. "	190	—	—	300 g Fleisch, Wasser	
18.—19. "	260	—	—	300 g Fleisch, 30 g Glukose	
19.—20. "	260	Spur		300 g Fleisch, 200 ccm Milch	
20.—21. "	570	—	—	300 g Fleisch, 300 ccm Milch	
21.—22. "	300	—	—	300 g Fleisch, 300 ccm Milch	
22.—23. "	165	—	—	300 g Fleisch, Wasser	
23.—24. "		Diarrhoe		300 g Fleisch, 50 g Glukose	
24.—25. "	275	—	—	305 g Fleisch, 300 ccm Milch	
25.—26. "	420	—	—	300 g Fleisch, Wasser	
26.—27. "	310	—	—	300 g Fleisch, Wasser	Gewicht: 10 200 g.
27.—28. "	210	—	—	300 g Fleisch, 100 g Kartoffelbrei	
28.—29. "	240	—	—	300 g Fleisch, 100 g Kartoffelbrei	
29.—30. "	310	—	—	"	
30.—31. "	330	—	—	"	
31.III.—1.IV.	240	—	—	"	
1.—2. "	230	Spuren		300 g Fleisch, 100 g Glukose	Gewicht: 10 950 g, es geht dem Thiere sehr gut.
2.—3. "	240	—	—	300 g Fleisch	

Bemerkenswerth ist hierbei, dass bei dem Versuchsthiere in Tabelle VI, das die Erscheinung der Glykosurie deutlich zeigte, der zurückgelassene Schilddrüsenrest colloid-strumös entartet war, während bei dem anderen Thiere mit normalem Thyreoideareste (Tabelle VII) die Glykosurie im weiteren Verlaufe nicht eintrat.

Somit würden die vorliegenden Versuche Pflüger's Annahme, dass die Schilddrüse bei dem Kohlenhydratstoffwechsel als wesentliches Organ mit in Betracht zu ziehen sei, stützen. Darauf deutet ganz besonders der aus folgender Tabelle VIII hervorgehende Befund hin:

Verlauf, durch die typische Nekrose des Pankreas und das Auftreten von Fettgewebsnekrosen aus. Dabei ist die grosse Neigung zu mehr oder weniger ausgedehnten Blutungen ins Pankreasgewebe, die bis zum Bilde der typischen Pankreasapoplexie führen kann, bemerkenswerth. Der Verlauf der Erkrankung wird aber durch die gleichzeitige Blutung nicht beeinflusst. Das Wesentliche ist die Pankreasnekrose an sich. Sowohl der Krankheitsverlauf als der pathologisch-anatomische Befund lässt es berechtigt erscheinen, die auf diese Weise erzeugte Pankreaserkrankung der acuten Pankreashämorrhagie des Menschen an die Seite zu stellen."

Die beste Methode, eine experimentelle acute Pancreatitis zu erzeugen, ist nach den Ergebnissen Guleke's eine Injection von etwa 5 ccm Oel in den Ductus Wirsungianus, die langsam unter gelindem Druck vorzunehmen ist und darauf folgende doppelte Unterbindung des Hauptausführungsganges. 34 Mal ist diese Operation an Hunden ausgeführt; 20 Mal wurde eine acute Pankreasnekrose, 7 Mal eine chronische Pancreatitis erzielt. In den übrigen Fällen wurde der Verlauf nicht abgewartet, da die Thiere vorher zu anderen Zwecken benutzt werden mussten. Dass auch durch Injection von Galle und Blut in den Ausführungsgang und durch künstliche Embolien in die Blutbahn bisweilen ähnliches zu erzielen ist, ist für uns nicht von Belang, so wichtig es sein mag für alle, die sich für die Pathogenese dieser Erkrankung interessiren. Es seien zum Verständniss des Weiteren kurz folgende Stellen citirt: „Die Thiere überstehen den Eingriff zunächst gut, sodass man sehr oft, wenn man sie 4 bis 6 Stunden nach der Operation sieht, nicht im Stande ist, irgend eine Prognose zu stellen. Während dann die Hunde, bei denen es nur zur chronischen Pancreatitis kommt, sich weiter erholen und nach 12—24 Stunden völlig munter sind, tritt bei den Thieren mit acuter, mehr oder weniger totaler Pankreasnekrose, mitunter ziemlich plötzlich nach anscheinend leidlich gutem Befinden, eine schnell zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein. Sie werden matt und hinfällig und reagiren schlecht auf äussere Eindrücke. Oft tritt Erbrechen auf, das, wenn der Einfluss der Narkose ausgeschlossen werden kann, stets eine schwere Form der Erkrankung anzeigt."

In einzelnen Fällen kam es zu Krämpfen, die in den ganzen Körper befallenden klonisch-tonischen Zuckungen bestanden. Die Thiere machen in den späteren Stadien einen schwer kranken Eindruck, ganz analog der schweren Prostration in den acuten Fällen menschlicher Pankreaserkrankung. Bei acutem Verlauf trat der Tod stets 6 bis 20 Stunden nach der Operation ein. Wir können demnach als gesichertes Fundament für weitere experimentelle Studien ansehen, dass es gelingt, einen Krankheitsprocess zu erzeugen, der ein so vollkommenes Analogon zu der menschlichen acuten Pankreaserkrankung ist, als man es von einem Thierversuch nur erwarten darf.

Ein Auffallendes liegt in den mitgetheilten Versuchsresultaten: Warum ruft der gleiche Eingriff das eine mal einen schweren, schnell zum Tode führenden Process hervor, ein anderes mal eine chronische Pankreaserkrankung? Diese Frage musste geklärt werden, wollte man

die Wirkung des Experimentes vorhersagen, sodass bei einer bestimmten Versuchsanordnung die acute Nekrose mit Gewissheit zu erwarten war. Es ist klar, dass da ein noch unbekannter Factor mitspielen musste. Seine Erkennung sollte gleichzeitig einen Hinweis geben für die Ursache der Vergiftung überhaupt. Bei Durchsicht seiner genau geführten Protokolle fand Guleke, dass der einzige greifbare Unterschied bei den acuten und chronischen Fällen darin bestand, dass das Thier sich zur Zeit der Operation in einem Fall in Verdauungs-, im anderen Falle in Hungerzustand befand.

„Waren die Chylusgefässe zur Zeit der Operation stark gefüllt, so genügten im Allgemeinen viel geringere Quantitäten, um ganz schwere, rapide verlaufende Krankheitsbilder hervorzurufen; befand sich das Thier im Hungerzustand, so war es viel widerstandsfähiger und es erzeugten manchmal auch grosse Mengen Injectionsflüssigkeit, in den Ductus Wirsungianus gespritzt, nur relativ geringe Störungen.“

Wenn die Gesetzmässigkeit auch keine ganz strenge war, so sprechen jedenfalls die Zahlen in dem Sinne, dass der Verdauungszustand irgend einen maassgebenden Zusammenhang mit der Schwere der Vergiftungserscheinungen haben musste. Am nächsten lag die Vermuthung, den principiell verschiedenen Verlauf auf Secretreichthum und -Armuth des Pankreas zu beziehen. Die weitere Frage folgte aus dieser Antwort: Wodurch kommt die unter schweren Erscheinungen zum Tode führende Erkrankung zu Stande? Aus den Versuchen Guleke's geht ganz direct hervor, dass die Schwere der allgemeinen mit der Schwere der localen Erscheinungen Hand in Hand geht; andererseits ist es ja seit der geglückten Totalexstirpation des Pankreas allbekannt, dass der plötzliche Ausfall der Pankreasfunction an sich gut überstanden werden kann. Will man sich den rapiden tödtlichen Verlauf erklären, so ist es das Nächstliegende, eine Vergiftung anzunehmen, die vom zu Grunde gehenden Pankreas selber ausgeht. Um mit Sicherheit darzuthun, dass der Tod wirklich durch die vom zerfallenden Pankreas stammenden toxischen Einflüsse herbeigeführt wird, hat Guleke folgenden, sehr bemerkenswerthen Versuch, angestellt. Er hat Hunden das Pankreas exstirpirt und dasselbe dann unter aseptischen Cautelen anderen Hunden von ungefähr derselben Grösse in die Bauchhöhle eingebracht.

„Das Resultat dieser Versuche war nun in der That ein eindeutiges: alle so behandelten Thiere starben unter den schwersten Krankheitserscheinungen in 17—20 Stunden; nur ein Hund, dem G. ein 14 Stunden lang im Brutschrank in steriler Kochsalzlösung digerirtes Pankreas einführte, ging unter gleichen Erscheinungen schon in 10 Stunden zu Grunde, entsprechend der schnelleren Resorption der bereits in Lösung gegangenen Stoffe. In allen Fällen waren die Thiere von vornherein unruhig, sie stöhnten viel. Schon nach wenigen Stunden wurde die Athmung angestrengt und stossweise, der Puls meist beschleunigt, die Thiere wurden matt und hinfällig, erbrachen wiederholt und machten einen schwerkranken Eindruck, der sich dann gegen Ende rapide verschlechterte. Die Section ergab stets das gleiche Bild: blutig-seröses, trübes Exsudat, colossale Hyperämie der Gefässe des Netzes und der Därme in der Nähe der implantirten Stücke, schwerste, zu Blutung und Gangrän

führende Arrosion der den Pankreasstücken anliegenden Gewebsparthien und mehr oder weniger verbreitete Fettgewebsnekrosen."

Der Einwand, dass es sich dabei um eine septische Infection handelt, muss zurückgewiesen werden. Geht doch aus den Protokollen hervor, dass das Peritoneum in der Regel an den Stellen, die nicht mit den Stücken in Berührung gekommen sind, völlig reizlos war. Auch der Verlauf hätte nicht immer so acut sein können. Eine eitrige Peritonitis beim Hunde führt in der Regel erst in 3 bis 5 Tagen zum Exitus. Uebrigens komme ich auf die Frage der Möglichkeit einer bakteriellen Infection bei dem uns interessirenden Vergiftungsbilde noch zurück.

Zur grösseren Anschaulichkeit greife ich aus den Protokollen Guleke's eines heraus, das hier folgen möge.

Hund 37. Gewicht 16 Pfd. 6. Juni 1905, Nachm. $^1/_2$8 Uhr, Implantation des einem 14 pfündigen Hund entnommenen Pankreas in 5 Stücken in die Bauchhöhle.

Am 7. Januar Hund sehr matt, 3 Uhr Nachm. Exitus.

Sectionsbefund: In der Bauchhöhle ca. 150 ccm trüber, blutiger Flüssigkeit. Peritoneum stark injicirt, stellenweise ausgedehnte hämorrhagische Herde, so besonders in der Serosa des Magens und des Netzes, die eingeführten Pankreasstücke als solche nicht mehr kenntlich, bilden matschige, halbverflüssigte, schmierige Beläge und Bröckel. In ihrer Umgebung sind die Därme aufs Aeusserste contrahirt, die Serosa dunkelroth, von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt. Im Netz an solchen Stellen ausgedehnte Blutungen. Urin reducirt stark.

Soweit die Arbeit Guleke's, die noch den einen oder anderen beachtenswerthen Hinweis enthält für die Auffassung einer Intoxication durch Pankreaszerfall. Ich habe diese Befunde so ausführlich und grossentheils wörtlich nach dem Original wiedergegeben, weil erst durch diese Experimente der Implantation eines fremden Pankreas in die Bauchhöhle die positive Grundlage geschaffen ist für die Auffassung, dass die tödtliche Wirkung der sogenannten acuten Pancreatitis eine nur vom Pankreas ausgehende Vergiftung ist.

Aus alledem entwickelte sich wie von selbst die weitere Fragestellung: Welche Stoffe im Pankreas sind es, die eine tödtliche Vergiftung hervorrufen? Die Beantwortung dieser Frage lag auf dem Gebiete biologisch-chemischer Forschung. Guleke setzte deshalb die Arbeit mit mir gemeinsam fort, da ihm als Chirurgen diese Arbeitsrichtung ferner lag. Ich will im Folgenden über diesen gemeinsamen Theil der Arbeit berichten.

Wir hatten also nach dem oben Angeführten zwei wesentliche Anhaltspunkte zum Gewinnen weiterer Erkenntnis. Erstlich: es wird eine tödtliche Wirkung ausgeübt vom Pankreas, das im Körper schnell nekrotisch zu Grunde geht, und zwar gleichgültig, ob es das körpereigene Pankreas ist, in dem durch das Experiment der Zerfall ausgelöst wird oder ob das steril gewonnene Pankreas eines anderen Hundes in die Bauchhöhle implantirt der Nekrose verfällt. Zweitens wussten wir, dass die zerfallende Drüse, wenn sie thätig gewesen, im Allgemeinen giftiger wirkt als wenn sie geruht hatte.

Auf welchem Wege nun war es möglich, Aufschluss über die Natur

des schädigenden Agens zu gewinnen? Wie konnte in der Fülle der möglichen Stoffe wenigstens eine engere Wahl, eine gewisse Einschränkung getroffen werden? Das Problem liegt gerade für das Pankreas besonders complicirt. Auf der einen Seite die vielen, vielleicht unzählig vielen Fermente und Profermente, auf der anderen die übrigen Pankreaszellsubstanzen und endlich Producte aus gegenseitiger Einwirkung dieser beiden Gruppen hervorgegangen, indem im nekrotischen Pankreas autolytische Processe die Zellen bis zu den niedersten Substanzen abbauen können und so ein Gemisch von Albumosen, Peptonen und den vielen abiuretischen Producten entsteht. Der Möglichkeiten sind so viele, dass eine definitive Entscheidung auf grosse Schwierigkeiten stösst, grösser als wir es selbst anfangs geglaubt haben. Ein gewisser Optimismus, der uns vielleicht zuerst irregeleitet hat, ist aber für unsere Arbeit von grossem heuristischen Werth gewesen, und gerade aus diesem Grunde erscheint es mir folgerichtig in gleicher Weise, wie er sich entwickelte, also gewissermaassen historisch, den Gedankengang und unsere Befunde auseinander zu setzen. Ich will dabei von vornherein betonen, dass ich mich bei Auffassungen werde aufhalten müssen, von denen wir selbst im Verlaufe unserer Resultate zurückgekommen sind oder die wir wenigstens modificirt haben; trotzdem möchte ich an dieser historischen Darstellungsweise festhalten, einmal zum besseren Verständniss der ganzen Frage, zum anderen zur Rechtfertigung der von uns in Meran vertretenen und der auch noch in Guleke's Arbeit festgehaltenen Auffassung.

Wie gesagt, legten wir besonderen Werth auf die offenbar verschieden giftige Wirksamkeit der secretarmen und secretreichen Drüse, und schon deshalb lag es nahe, das Secret selbst als das giftige Agens aufzufassen. Dass auch eine andere Interpretation möglich ist, soll uns noch später beschäftigen.

Bei allen Versuchen, in denen das Pankreas in der Bauchhöhle zu Grunde ging, fielen die intensiven entzündlichen Processe auf, die gerade dort am eklatantesten aufgetreten waren, wo ein directer Contact mit den Pankreasstücken bestand. Das citirte Protokoll giebt darüber eine Anschauung. Nun ist man bezüglich der Fettgewebsnekrosen fast übereinstimmend der Ansicht, dass sie durch verdauende Enzyme das Steapsin und auch durch das Trypsin zu Stande kommen [Langerhans (3), Hildebrand (4)]. Nahe genug lag es also, per Analogiam die Hyperämien, Blutungen und entzündlichen Processe, die ja bis zu gangränösen Veränderungen vorschreiten können, in einen causalen Zusammenhang mit der verdauenden Eigenschaft des Secretes zu bringen. Bei Durchsicht der Litteratur wurde die Aufmerksamkeit in erster Linie auf das Trypsin gelenkt, als auf das Ferment, dessen Giftigkeit wiederholt behauptet worden ist. Was vorliegt, sind allerdings Behauptungen, die sämmtlich nicht unbestritten geblieben sind. Es mag daher genügen, sie nur cursorisch abzuhandeln.

Die Arbeiten entstammen zum Theil einer Zeit, in welcher der sich erst entwickelnde Begriff Ferment weniger präcis gefasst werden konnte als heutzutage. Man war geneigt, dieser Körperklasse wesentliche pathogene Eigenschaften, namentlich für das Wesen der Infection und für die

Fülle der damals noch geltenden Autointoxicationen zuzuschreiben. So sah man die Fermente als die pyrogenen und toxischen Substanzen, *κατ' ἐξοχήν*, an. Es entstand der Begriff „Fermentintoxication". Aus solchen Gesichtspunkten heraus wurden Beobachtungen veröffentlicht von v. Bergmann und Angerer (5), Hildebrandt (6) und vielen Anderen. Präciser ist für den Begriff der Fermentintoxication die Schule Filehne's eingetreten. Hier war uns die Meinungsdifferenz belehrend, die vorwiegend zwischen Kionka (7) einerseits und Fermi (8) mit Pernossi (9) andererseits seinerzeit ausgetragen ist. Freilich dreht es sich da vorwiegend um die angeblich fiebererzeugende Wirkung der Fermente. Wir werden später sehen, dass andere Stoffe, über die ich noch genauer zu handeln habe, die Albumosen ebenfalls als Fiebererreger in Betracht gezogen wurden. Sie theilen mit den Fermenten das Los, in dieser Richtung für die Pathologie kaum mehr ernst genommen zu werden. Fermi vor allem hat die positiven Resultate gerade in Bezug auf die Giftigkeit des Trypsins energisch bestritten. Er schiebt alle beobachteten Erscheinungen auf bakterielle Verunreinigung. Fermi (8) spritzte Hunde eine Woche lang ohne Schaden täglich mit 1—2 g Trypsin, wenn das trockene Pulver vorher bei 130° sterilisirt war. Auch Meerschweinchen und Mäuse vertrugen relativ hohe Dosen. Ohne diese Sterilisirung gingen seine Versuchsthiere nach wenigen Tagen an Infection zu Grunde.

Der Haupteinwand, der mit Recht all' den positiven Ergebnissen gemacht worden ist, ist, wie gesagt, der, dass die Präparate nicht rein waren. Für Viele mag es zutreffen, dass nicht einmal bakterielle Verunreinigungen ausgeschlossen werden können. Für alle trifft es sicherlich zu, dass kein reines Trypsin verwendet wurde. Dieser Einwand liegt nämlich in der Natur der Sache. Wir kennen in chemischem Sinne überhaupt kein reines Ferment, und gerade das aus Pankreas gewonnene Product ist selbst in der Kühne'schen Darstellungsweise (10) sicher nicht frei von Beimengungen. Auch das Pankreasfistelsecret, das für fermentative Eiweiss-Spaltungsversuche gewiss mit Recht heute als das einzig ideale Trypsin angesehen wird, erfüllt für unsere Frage die Forderung der Reinheit nicht, denn es enthält neben allen anderen Fermenten und Profermenten ohne Frage noch eine Reihe anderer Eiweisskörper und weiter sicherlich manche unbekannten Substanzen. Aus der Unreinheit aller Producte — diese Unreinheit kann mehr oder weniger gross sein — geht hervor, dass eine Dosirung auf unüberwindliche Schwierigkeiten stösst. Auch wir haben, wie alle anderen Autoren, mit unreinen Präparaten gearbeitet und wussten dabei sehr wohl, dass die Giftwirkung solcher Substanzen nicht ohne Weiteres auf das Trypsin bezogen werden darf. Für uns lag aber ein anderer Gesichtspunkt vor, weshalb wir uns zunächst vergewissern wollten, welche Giftwirkung ein sogenanntes Trypsin ausübt. Der Anlass hierzu lag in einer Arbeit aus dem Institut Pasteur von Achalme (11), auf die wir hier mit einigen Worten eingehen müssen. Dass Fermente Antikörper erzeugen, ist ja seit der Veröffentlichung Morgenroth's (12) über das Antilab bekannt und hat mannigfache Bestätigungen erfahren. Das Vorhandensein eines antitryptisch wirkenden Stoffes

ist von Weinland (13), Landsteiner (14), Glässner (15), Dastre und Floresco (17) u. A. wahrscheinlich gemacht. Für uns ist es im Uebrigen gleichgültig, ob diese Antikörper Antikinasen sind und kein Antitrypsin, wie Delezenne (16) das gemeint hat. Speciell mit Trypsin auf immunisatorischem Wege Antistoffe zu gewinnen, scheint grosse Schwierigkeiten zu haben. Mittheilungen über immunisatorisch erzeugtes Antitrypsin liegen meines Wissens nur von Achalme vor. An sich wären solche antiproteolytischen Körper für unsere Fragestellung nur von untergeordnetem Interesse gewesen, wenn nicht ein Nebenbefund Achalme's unsere Aufmerksamkeit erregt hätte. Für unsere Arbeit wurde durch diesen Befund ein Gesichtspunkt geliefert, der uns jedenfalls weiter geführt hat. Neben den Beobachtungen über eine zunehmende antiproteolytische Kraft im Serum sah Achalme nämlich bei seinen Versuchsthieren (Meerschweinchen) eine Schutzwirkung eintreten gegen eine bestimmte Localreaction an der Injectionsstelle. Thiere, die mehrfach gespritzt waren, bekamen nicht mehr die eigenthümliche, von ihm genau geschilderte Hautnekrose, die er als vasomotorische Wirkung auffasst. Andererseits fand Achalme, und das war für uns wesentlich, Folgendes: Ein Serum, das in vitro antitryptische Kraft entfaltet, schützt die Thiere vor der Nekrose, wenn es gleichzeitig mit der Trypsinlösung eingespritzt wird. Dieser Versuch spricht denn doch entschieden in dem Sinne, dass es durch geeignete Vorbehandlung gelingt, einen wirksamen Antikörper zu erzeugen gegen denjenigen Stoff in den Trypsinpräparaten, welcher die schweren Gewebsschädigungen hervorbringt.

Wir prüften zunächst die Resultate Achalme's an Meerschweinchen nach. Die oben angeführten Gründe bestimmten uns, auf die Reinheit des Präparates zunächst zu verzichten und ein leicht lösliches Product des Handels zu verwenden, das sog. Trypsin. purissimum Grübler.

Um möglichst einheitliche Resultate zu erzielen, kauften wir stets grosse Mengen, 50 g und mehr auf einmal an, so dass wir dasselbe Gemenge für vergleichbare Versuchsreihen hatten. Zunächst überzeugten wir uns analog den Achalme'schen Beobachtungen von der Giftigkeit der käuflichen Trypsinlösungen. Wir konnten in vollem Umfange Achalme bestätigen: Beim Meerschweinchen — wir haben im Ganzen 10 Thiere gespritzt — tritt nach subcutaner Injection eine acut verlaufende Nekrose an der Injectionsstelle auf. Schon nach 12 bis 18 Stunden ist der nekrotische Schorf vollkommen trocken. Hat man die Thiere zwei- bis dreimal durch intraperitoneale Injectionen vorbehandelt, so treten die Hautveränderungen oft garnicht auf oder erst bei grösseren Dosen. Ganz analoge Beobachtungen kann man an Kaninchen machen, und entgegengesetzt den Resultaten, die Doberauer (18) publicirt hat, sahen wir sie wiederholt auch bei Hunden. Wir möchten diese Art der Hautnekrosen von etwaigen Eiterungen getrennt wissen, wie sie bei häufigen, durch Wochen fortgesetzten Einspritzungen zum Zwecke der Immunisirung wohl immer ab und an vorkommen; im übrigen beschäftigten wir uns mit diesen Nekrosen nicht eingehender, sie waren für uns wie gesagt nur ein Hinweis der uns glücklich geführt hat, ja ich zweifle neuerdings ob gerade sie etwas typisches sind. Ausser dieser Localreaction,

die unsere Lösungen hervorriefen, interessirte uns vor allen Dingen die Allgemeinreaction, die sich äusserte in schwerem Kranksein, Krämpfen und Tod. Die tödtliche Dosis, sofern man bei solchen Präparaten überhaupt von Dosirung sprechen will, schwankte für Meerschweinchen etwa zwischen 0,2 und 0,5 g, für Kaninchen etwa von 0,5 bis 1,5 g. Auch gegen diese Allgemeinwirkung giebt es ganz bestimmt einen Schutz. Nach mehrmaligen Injectionen vertragen die Thiere das Doppelte, ja das Dreifache der ursprünglich letalen Dosis.

Nachdem diese Vorversuche abgeschlossen waren, begannen die Experimente am Hunde. Waren doch alle Resultate Guleke's am Hunde gewonnen, so dass wir nur für den Hund es wussten, dass die Einführung eines dem seinen etwa gleich schweren Pankreas zur tödtlichen Wirkung genügt. Wir constatirten am Hunde zunächst die schädigende Allgemeinwirkung.

Für Hunde mittlerer Grösse liegt die tödtliche Dosis bei intraperitonealer Injection um den Werth von 3 g herum (solche hohe Dosen hat Fermi nicht verwendet). Subcutan vertragen die Thiere eher mehr, endlich bei intravenöser Application erfolgt der Tod in wenigen Minuten nach Gaben von 1 bis 3 g. Uns interessirt in erster Linie die Wirkung nach intraperitonealen Injectionen. Ich lasse deshalb aus den Protokollen die einschlägigen Fälle hier folgen.

Zur Methodik sei bemerkt, dass in der Regel das Grübler'sche Pulver in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst wurde und zur besseren Lösung etwa 3—10 Tropfen einer 20proc. Natroncarbonatlösung zu 100 Flüssigkeit zugesetzt wurden, so dass die ursprünglich saure Lösung fast vollkommen klar und schwach alkalisch war. Nach dem Vorgange Achalme's haben wir sehr oft durch Chamberland-Kerzen filtrirt, und erst als wir sahen, dass die Resultate mit den Filtraten die gleichen waren, haben wir dies umständlichere Verfahren wieder aufgegeben. Der Ausdruck Trypsin in den Protokollen besagt stets Trypsin Grübler.

Hund 50. Gewicht 7,7 Kilo.

Hat in 5proc. Lösung bereits 8mal alle 2—3 Tage steigende Injectionen von 1—3 g Trypsin Grübler erhalten. Zuletzt am 9. Juli 1905.

Am 10. Juli, Nachmittags 6 Uhr: Intraperitoneale Injection von 3,5 g Trypsin 5proc. 5 Minuten darauf setzen klonisch-tonische Krämpfe der gesammten Musculatur ein. Opisthotonus. Nach 15 Minuten scheint das Thier todt. Künstliche Athmung. Es gelingt, die Athmung für weitere 15 Minuten in Gang zu bringen. Immer wieder treten neue Zuckungen auf; nach 15 Minuten Exitus.

Sectionsbefund: Chronische adhäsive Peritonitis. Auf den Därmen und dem Netz stellenweise fibrinöse Auflagerungen. Das Netz umgiebt, wie eine Schürze, die ziemlich fest miteinander verklebten Darmschlingen. Kein Eiter, keine Fettgewebsnekrosen. Gefässe in der Umgebung der Injectionsstelle ziemlich stark injicirt. Die Injectionsflüssigkeit stark blutig gefärbt.

Hund 55. Gewicht 7,0 Kilo.

Dem Hunde war am 16. April 1905 der Duct. Wirsung. unterbunden und durchschnitten worden.

7. Juni 1905: Injection von 60 ccm 5proc. Trypsinlösung (3 g) in die Bauch-

höhle um 6 Uhr 15 Min. Nachmittags. 9 Uhr: Athmung etwas beschleunigt; stöhnt viel. Nachts 12 Uhr Exitus nach ca. 6 Stunden.

Sectionsbefund: In der Bauchhöhle ca. 80 ccm blutig gefärbte Flüssigkeit; Därme leicht gebläht, leichte Injection des Peritoneums, keine Fettgewebsnekrosen. In beiden Pleurahöhlen braunrothes trübes Exsudat, ca. 150 ccm. Das mediastinale und pericardiale Fettgewebe völlig nekrotisch, aus der Umgebung gelöst. Gefässe und Nerven sehen wie präparirt aus in dem umgebenden Fettgewebe. Pleura hochgradig braunroth injicirt; trübe. Lungenoberfläche matt, braunroth. Im Zwerchfell lässt sich nicht der geringste Hinweis für eine Stichöffnung, die etwa auf eine fehlerhafte Injection zurückzuführen wäre, finden. Der Injectionsstelle nach, die 3 ccm oberhalb des Poupart'schen Bandes auf der linken Seite liegt, ist ein Vordringen der Canüle in die Pleura völlig auszuschliessen.

Hund 58. Gewicht 5,3 Kilo.

Zu anderen Zwecken war am 11. Mai 1905 der Duct. pancreatic. unterbunden worden.

6. Juni 1905, Nachmittags $^1/_2$7 Uhr: Injection von 100 ccm 5proc. Trypsinlösung (5 g) in die Bauchhöhle, 10 Stunden nach dem Fressen. 11 Uhr Abends Exitus.

Sectionsbefund: Colossale Aufblähung des Leibes, durch starke Gasentwicklung im ausserordentlich geblähten Magen bedingt. In der Bauchhöhle 80 ccm blutige Flüssigkeit. Därme mässig stark injicirt. An einzelnen Stellen beginnende Trübung der Serosa. Netz sehr stark blutig infiltrirt. Hämorrhagische Herde gangränös. Der der Injectionsstelle zugewandte Theil der Magenwand von aussen her arrodirt, ganz morsch, blauschwarz gefärbt. An den übrigen Organen nichts Abnormes, nur sehr starke Verfettung der Nierenrinde. Pankreas von normaler Grösse, nur derber und dunkler gefärbt.

Hund 61. Gewicht 9,2 Kilo.

Abends $^1/_2$7 Uhr, 9 Stunden nach dem Fressen: Injection von 140 ccm 5proc. Trypsinlösung (7 g) in die Bauchhöhle. Gleich danach starkes Erbrechen, anscheinend starke Schmerzen.

10 Uhr Abends Krämpfe, Athmung keuchend, Hund reagirt nicht mehr auf Anrufen.

$^3/_4$1 Uhr Nachts: Exitus nach 4 Stunden.

Sectionsbefund: Ausgedehnte blutige Infiltration des Unterhautzell- und Fettgewebes der Bauchdecken (eine Spritze [20 ccm] ist wahrscheinlich in die Bauchdecken entleert worden). In der Bauchhöhle ca. 150 ccm blutiger ungetrübter Flüssigkeit; ca. 120 ccm in jeder Pleurahöhle; Därme stark gebläht. Peritoneum parietale und viscerale sehr stark injicirt. Ueberall punktförmige stecknadelkopfgrosse Hämorrhagien. Stellenweise beginnende Fibrinauflagerungen. Das Netz äusserst brüchig, morsch, stark blutig infiltrirt, hie und da vereinzelte Fettgewebsnekrosen. Sonst in den Organen nichts Abnormes nachweisbar, nur in den Nieren starke Verfettung der Rindensubstanz.

Hund 66. Gewicht 8,25 Kilo.

Nach wiederholten Trypsininjectionen von 1—2 g werden am 15. August 1905, Nachmittags 3 Uhr $2^1/_2$ g in 5proc. Lösung in die Bauchhöhle gespritzt. Nach 7 bis 10 Minuten beginnen sehr starke Zuckungen in den Beinen; auffallende Rigidität der Musculatur, Krämpfe greifen auf die Hals-, Rumpf-, Kau- und Schlingmusculatur über; allgemeine Convulsionen, bei denen das Thier in die Höhe geschleudert wird. Nach 15 Minuten Opisthotonus. Das Thier liegt auf dem Rücken; die Athmung sistirt. 15 Minuten lang künstliche Athmung. Nach einigen Minuten wiederholen sich die Krampfanfälle, werden allmählich immer leichter; nach weiteren 20 Minuten nur noch

geringe Zuckungen; Athmung und Puls gleichmässig und ruhig; das Thier erholt sich allmählich.

Am 17. August, nachdem schon volles Wohlbefinden eingetreten war, ohne neue Injection wird das Thier sehr matt und stirbt Nachmittags 2 Uhr.

Sektionsbefund: Starke Verwachsung des Netzes und der Därme, die vielfach geknickt und miteinander verwachsen sind, dass es kaum gelingt, sie zu lösen. Sehr starke Hyperämie im Abdomen. Stellenweise Blutungen im Netz und Mesenterium. Kein Exsudat, kein Eiter. Starke Stauungen in der Leber. Verfettung der Nierenepithelien in der Rindensubstanz. Schlaffes Herz.

Hund 35. Gewicht 6,25 Kilo.

20. December 1904, Vormittags 11 Uhr: Injection von 120 ccm 1 proc. Trypsinlösung (1,2 g) in die Bauchhöhle. Am Abend Injection von 100 ccm 2 proc. Trypsinlösung (2 g) in die Bauchhöhle.

Am 2. Januar 1905 Exitus unter allgemeiner Zunahme der Schwäche und äusserster Abmagerung.

Sectionsbefund: Hochgradige Abmagerung. In der Bauchhöhle kein Exsudat, keine peritonitischen Erscheinungen. Massenhafte Fettgewebsnekrosen im Netz und Mesenterium, ebenso Nekrosen im mediastinalen und supericardialen Fettgewebe und im Fett der Nierenkapseln. Pankreas von normaler Grösse, aber sehr derb und in ganzer Ausdehnung von sehr buntem Aussehen. Zwischen anscheinend normalen Läppchen finden sich in verschiedenster Anordnung theils opake grauweisse Läppchen, theils hellroth gefärbte Drüsenläppchen. Die rothen Partieen überragen etwas die Oberfläche des Pankreas und zeigen auf dem Querschnitt eine kugelige Form. Sie sind gegen das übrige Pankreasgewebe ziemlich scharf abgegrenzt; ausserdem hypostatische Pneumonie rechts.

Mikroskopisch: Im Pankreas regellos zerstreute kleinere, nur Theile einzelner Acini betreffende und ausgedehntere, ganze Drüsenläppchen einnehmende Nekrosenherde mit und ohne Hämorrhagien, stellenweise beginnende indurative interstitielle Pancreatitis. Parenchymzellen an vielen Stellen schlecht färbbar. Grenzen nicht zu unterscheiden. Wie gequollen. Pancreatitis chronica indurativa mit Nekrosen und Hämorrhagien.

Typisch für das Vergiftungsbild sind alle hier aufgeführten Fälle bis auf Hund 35, dessen Sectionsbefund uns gleich aus anderen Gründen beschäftigen wird. Wir sehen also nach intraperitonealer Injection von 7 g das Thier No. 61 nach 4 Stunden unter schwersten Erscheinungen sterben, obwohl es, wenn auch nur wenige Male, mit kleinen Dosen vorbehandelt war. Aehnlich ergeht es schon mit 5,3, 3,5 und 3 g den Hunden 58, 50 und 55. Ich habe hier auch den Hund 66 angeführt, obwohl er nicht an der acuten Vergiftung zu Grunde geht, sondern sich schliesslich erholt, aber das Krankheitsbild tritt bei ihm klassisch hervor.

Was aus alledem hervorzuheben ist, betrifft erstens das klinische Krankheitsbild, das grosse Aehnlichkeit hat mit den von Guleke beschriebenen Symptomen, nach Implantation eines Pankreas in die Bauchhöhle, und andererseits ist zu beachten der Sectionsbefund, der ebenfalls die grösste Ubereinstimmung zeigt. Beides geht in seiner Eigenart am besten aus den Protokollen hervor.

Wir wollen hier noch eine Bemerkung einschalten, unsere Erfahrungen über die Fettgewebesnekrosen betreffend. Sie sind ein ungemein häufiger Befund unserer Sectionen. Als Ergänzung zu den sehr interessanten

Resultaten Eppinger's (34) möchten wir kurz nur zweierlei hervorheben: Erstens ist uns aufgefallen, dass die implantirten Pankreasstücke, da wo sie dem peritonealen Fettgewebe auflagen, stets flächenförmige Fettnekrosen hervorbrachten, die oftmals die Form des Pankreastückes geradezu copiren und von der Oberfläche her mehr oder weniger in die Tiefe dringen. Zweitens geht aus den Protokollen der Hunde 35 und 55 mit Bestimmheit hervor, dass die wässrigen Trypsinlösungen, die, wie man sich auch mikroskopisch überzeugen kann, nichts von Pankreas-Zellen enthalten, auch in entfernten Gebieten Fettnekrosen erzeugen können, so im subpericardialen und mediastinalen Fettgewebe; es geschieht das auf dem Lymph- oder Blutwege (s. übrigens auch Hund 82, S. 421). Soviel mag genügen, zumal Herr Prof. Payr (Graz) mir mitgetheilt hat, dass er ausführliche Studien über die Genese der Fettgewebsnekrosen demnächst publiciren wird.

Nachdem wir uns also von der Giftigkeit des Trypsin Grübler überzeugt hatten, versuchten wir, ob wir eine ähnliche Schutzwirkung, wie Achalme sie für die Hautnekrosen beschrieben hat, für die uns interessirenden Processe der Pankreasnekrose constatiren konnten. Wir begannen mit intraperitonealen Injectionen, die wir ursprünglich, ehe wir grössere Erfahrung hatten, jeden zweiten oder dritten Tag wiederholten und gingen dann zu subcutanen Injectionen über. Begannen wir von vornherein mit subcutanen Injectionen, so waren die Hautnekrosen ungemein häufig. Im weiteren Verlauf der Versuche lernten wir, dass seltenere Injectionen genügen und dass nach 3 bis 4 Wochen bei genügend grossen Dosen die Immunität ausreichend ist. Die Protokolle sprechen kurzweg von Immunisirung, wir bemerken, dass wir uns in folgendem noch genau mit diesem Begriff auseinanderzusetzen haben.

Immunisirungsversuche mit Trypsin Grübler.

Hund 67. 6,6 Kilo.

Wird vom 13.—24. August 1905 alle 2 Tage mit steigenden Mengen von Trypsin in 5proc. Lösung behandelt. Mit 1 g beginnend bis zu 3 g. — Die Injectionen sind meist von leichten Krampfanfällen gefolgt.

Am 24. August, Mittags 3 Uhr: Implantation eines frisch exstirpirten Pankreas eines 7 Kilo schweren Hundes in die Bauchhöhle. Schnelle Erholung.

Am 25. August ganz munter, frisst, trinkt.

In den nächsten Tagen völliges Wohlbefinden.

1. September: Relaparotomie. Fettgewebsnekrosen in der Bauchhöhle. Von den eingeführten Pankreasstücken nichts mehr nachweisbar. Därme zu einem grossen Convolut verklebt. Beim Lösen der Verwachsungen gelangt man auf einen etwa taubeneigrossen intraperitonealen, völlig abgesackten Abscess zwischen den Därmen. Da sich während des Eingriffs der Eiter in die Bauchhöhle ergiesst, wird das Thier getödtet.

Hund 65a. 7,0 Kilo.

Wird etwa 4 Wochen mit Injectionen vorbehandelt, dann am 1. September Implantation eines frischen Pankreas eines 7,5 Kilo schweren Hundes. Nach 2 × 24 Stunden noch völlig gesund. Dann Verschlechterung, stirbt am 4. Tage an einer typischen, eitrigen, infectiösen Peritonitis, wie die Section ergiebt. (Wir können also auch diesen Fall, da der Hund nach 2 × 24 Stunden noch lebte, in diese Kategorie der gelungenen Immunisirungen einbeziehen.

Hund 75. 11,5 Kilo.

Wird 4 Wochen lang, etwa alle 6 Tage, mit steigenden Mengen activer Trypsinlösung gespritzt bis zu 3 g.

Am 22. Februar 1906: Implantation des Pankreas eines ebenfalls 11,5 Kilo schweren Hundes in die Bauchhöhle. Der Hund erholt sich gut, ist noch nach $1^1/_2$ Monaten völlig gesund.

Hund 64. 9 Kilo.

4 Wochen lang mit Trypsininjectionen, ähnlich wie bei den anderen Thieren, behandelt, zuletzt am 2. August 1905. 3 g 5proc. Trypsinlösung subcutan. Hund hochgradig abgemagert, macht einen sehr elenden Eindruck.

Am 3 August, Abends $^1/_2$7 Uhr: Einbringen eines unmittelbar vorher einem 7,5 Kilo schweren Hunde entnommenen, besonders grossen Pankreas in die Bauchhöhle des Thieres.

4. August: Dem Hund geht es eher besser als vorher.

5. August: Das Thier frisst mit Appetit.

Erst am 19. August beginnen von neuem Trypsininjectionen, 3 g subcutan. Nach 2maliger Wiederholung wird am 24. August nach sehr reichlicher Mahlzeit eine künstliche acute Pancreatitis erzeugt. Injection von $6^1/_2$ ccm Oel in den Ductus Wirsungianus. Ligatur und Durchschneidung des Ductus. Die Chylusgefässe sind stark gefüllt. Hund erholt sich ziemlich schnell, ist am 26. August völlig gesund, bis zum 2. September. Wird dann getödtet.

Sectionsbefund: Fettgewebsnekrosen über die ganze Bauchhöhle zerstreut. Pankreas in ganzer Ausdehnung vergrössert, derb, weisslich opak, nekrotisch, also totale Pankreasnekrose.

Aus den Protokollen geht ganz direct hervor, dass ein Eingriff, der sonst niemals vom Hunde überstanden wird, ausnahmslos in allen Immunisirungsversuchen, die wir mit activen Trypsinlösungen angestellt haben, vertragen wird. Die Implantation eines fremden Pankreas ist, so oft sie beim nicht vorbehandelten Hunde ausgeführt ist (8 Mal), stets vom Tode des Versuchsthieres nach längstens 20 Stunden gefolgt gewesen. Ist das Thier aber, wie beschrieben, vorbehandelt, so übersteht es stets den Eingriff.

Der zweite Versuch an Hund 64 ist von besonderer Bedeutung. Er ist vorgenommen mit guten Chancen zum Gelingen einer acuten Pankreasnekrose, denn das Thier hatte vorher reichlich gefressen und die Chylusgefässe waren gefüllt. Die Section bewies denn auch, dass eine schnell verlaufene totale Pankreasnekrose stattgefunden hatte, wie sie bei allen nicht vorbehandelten Thieren ausnahmslos in der kürzesten Zeit zum Tode führt. Das mit Trypsin vorbehandelte Thier blieb am Leben. Aus alledem geht hervor: Das Trypsin Grübler wirkt giftig auf Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde. Es gelingt, Hunde durch wiederholte Einspritzungen derart zu schützen, dass sie erstens unempfindlich sind gegen sonst tödtlich wirkende Dosen, dass sie zweitens die Implantirung eines fremden Hundepankreas in die Bauchhöhle ohne weiteres vertragen und vor allem auch ebenso die künstlich erzeugte acute Pancreatitis.

Wir hatten also unsere Frage dahin gefördert, dass ein käufliches Trypsinpräparat die gleiche Giftigkeit aufwies,

wie ein zerfallendes Pankreas und dass Vorbehandlung mit diesem Präparate Schutz verleiht gegen die tödtliche Wirkung des Pankreaszerfalles.

Zwei Gruppen von Fragen folgen aus diesen Resultaten:

1. Handelt es sich wirklich um eine Immunität? und
2. Was verleiht die Immunität, und welches sind die giftigen Stoffe?

Liegt also zunächst die Berechtigung vor, wirklich von einer Immunität zu sprechen? Das hängt in erster Linie von der Definition des Begriffes ab. Legt man die ursprüngliche, aus den Vorstellungen ärztlicher Erfahrungen gewonnene Bedeutung dem Worte Immunität zu Grunde, so ist es ein Zustand, der Schutz vor Krankheit und deren Folgen verleiht. In diesem Sinne liegt ganz gewiss eine Immunität vor und das ist die Frage, die uns als Kliniker in erster Stelle hier interessirt, da wir uns bemüht haben, dem Problem näherzukommen: Warum sterben die Fälle von acuter Pancreatitis und ist es möglich, irgend eine schützende Wirkung gegen diese Krankheit zu erzielen? Die Thiere, die sonst die acute experimentelle Pankreasnekrose nicht überstanden hätten, die Thiere, die längstens 20 Stunden nach Implantation eines anderen Pankreas zu Grunde gegangen wären, sie sind durch vorbehandelnde Eingriffe gefeit, sie bleiben gesund.

Die moderne Immunitätsforschung will den Begriff exacter fassen und spricht von Immunität, wenn ein specifischer Antikörper Schutz verleiht. Es ist hier nicht der Ort zu betonen, dass diese exactere Definition oft genug missbräuchliche Auffassungen veranlasst, dass z. B. der Nachweis irgend welcher bakterieller Antikörper so gern als Heilungsvorgang hingestellt wird, während er zunächst doch immer nur eine Reactio auf die Actio ist, und die wirklich heilende Eigenschaft stets erst noch zu beweisen ist [ein hoch agglutinirender Typhus-Reconvalescent kann ein Recidiv bekommen, Jürgens (19)]. Dieses Verhalten wird nur gestreift, um zu betonen, dass klinisch betrachtet eine Immunität von uns demonstrirt ist.

Zum Beweise der erworbenen Immunität im engeren Wortsinn fehlt der Nachweis des specifischen, durch die Vorbehandlung erzeugten, Antikörpers und doch sind Umstände vorhanden, die eine echte Immunität durchaus nicht unwahrscheinlich machen: es hält die schützende Wirkung unserer Injectionen nicht nur kurze Zeit vor, etwa nach Art baktericider Wirkungen, die eine indifferente sterile Bouillon in der Bauchhöhle auszulösen vermag, nein, die Wirkung hält mindestens 10 Tage und wohl auch länger an, denn wir haben an Thieren 10 Tage nach der letzten Injection die Testoperation ausgeführt. Für ein viel längeres Vorhalten der Immunität ist auch der Hund No. 76 heranzuziehen, bei dem noch nach mehr als 3 Monaten ein gewisser Schutz wenigstens in so weit wohl bestanden hat, dass der Tod erst 40 Stunden nach der Testoperation eingetreten ist. Der Grad der Immunität, den die Art unserer Testoperation erfordert (nehmen wir doch ein ganzes Pankreas eines etwa gleich schweren anderen Hundes) ist ferner nach 1—2 Einspritzungen noch nicht erreicht. Wir haben in erster Zeit wochenlang alle 2 bis 3 Tage gespritzt und erst die Er-

fahrung zeigte uns, dass schon 3 Einspritzungen mit steigenden Dosen etwa alle 8 bis 10 Tage genügen. Genauere Regeln lassen sich kaum aufstellen. Ist es ja genügend bekannt, dass für keine active Immunisirung sichere Vorschriften zu geben sind, um eine hohe Immunität zu erhalten. Dass eine anders geartete Versuchsanordnung als die unsere auch andere Grade der Immunität verlangt, ist wohl selbstverständlich. Jedenfalls spricht die ganze eben entwickelte Art der Immunität unserer mit Trypsin Grübler vorbehandelten Thiere doch wohl eher für als gegen eine Immunität auch im exacten Sinne des Wortes. Die definitive Entscheidung herbeizuführen darüber, ob ein bestimmter Antiköper vorliegt, dürfte erst gelingen, wenn wir uns über das Antigen vollkommen im Klaren sind. Damit kommen wir an die zweite schwierigste und wichtigste Frage: Welches sind die toxischen Körper?

Wenn wir die Möglichkeiten von allen Seiten beleuchten, werden wir am ehesten einen Hinweis erhalten, auf welchem Wege die fragliche Noxe zu suchen ist, welche Möglichkeiten liegen also vor?

Auf eine bakterielle Infection, die Vergiftung zurückzuführen, das ist nach dem Vorliegenden mit Sicherheit auszuschliessen: die sterile, mit allen aseptischen Cautelen ausgeführte Exstirpation des Pankreas eines Hundes und die Implantation in die Bauchhöhle des anderen, gestützt auf die Obductionsergebnisse, beweisen das auf der einen Seite, auf der anderen Seite erzeugt auch sterile Lösung des Grübler'schen Trypsins die Immunität, wie später auszuführen sein wird (S. 417).

Bleibt somit die Discussion aller anderen, gleichzeitig im Trypsin Grübler und dem Hundepankreas enthaltenen Stoffe, bezüglich der Stoffe, die durch sterile Umwandlung, durch Autolyse, in der Bauchhöhle aus ihnen hervorgehen können. Damit sind zuerst alle Substanzen auszuschliessen, die sich nicht im Trypsin Grübler finden. Das Grübler'sche Trypsin ist gewonnen als ein wässeriges Extract von Schweinepankreas, aus dem das Trypsin direct ausgefällt wird. Daraus folgt, dass es intacte Pankreaszellen nicht enthält, und dass alle nicht wasserlöslichen Bestandtheile des Pankreas von vornherein auch nicht in Betracht kommen können. Neben vielleicht noch unbekannten Stoffen gehen wasserlösliche Eiweisskörper, Albumosen, Peptone, ev. abiuretische Producte und die Fermente bezüglich deren Vorstufen in Lösung. Ich habe eingangs auseinandergesetzt, dass wir zunächst an die Fermente, speciell an das Trypsin gedacht haben, und unsere bisher besprochenen Resultate haben jedenfalls das Eine demonstrirt, dass ohne diese Vermuthung wir nie die Achalme'schen Beobachtungen uns zu Nutze gemacht hätten; durch sie erhielten wir erst die Anregung, nachzusehen, ob es gegen die fragliche schädliche Noxe einen Schutz durch Vorbehandlung gäbe, id est eine Art active Immunisirung. Anlass zu unserer in Meran vertretenen Auffassung waren die schon citirten Arbeiten über Fermentintoxication und speciell über die Giftigkeit des Trypsins. Bestechend in gewissem Sinne war es des weiteren, dass, wenn die Fettgewebsnekrosen durch verdauende Fermente hervorgerufen werden — und das ist keine Streitfrage mehr — auch die anderen entzündlichen nekrotischen Processe unter diesen Gesichtspunkt zu bringen. Die giftigere Wirkung der thätigen Drüse im

Gegensatz zur ruhenden liess sich ebenfalls so deuten, und endlich passte noch eine Beobachtung ganz gut dazu, nämlich dass ein Pankreas, das 14 Stunden der Autodigestion im Brutschrank überlassen war, schneller tödtlich wirkte als ein frisches. Das wurde von uns in dem Sinne gedeutet, dass Fermente, die in den Zellen vorhanden sind, durch Autodigestion in Freiheit gesetzt, ungehindert sogleich giftig wirken können. Das alles und zu allermeist die Befunde Achalme's veranlasste uns, gerade das Trypsin in erster Stelle als das wahrscheinlichste in's Auge zu fassen. Aber ausgemacht war es für uns keineswegs, dass gerade die proteolytische Function für die Giftigkeit des Trypsins verantwortlich zu machen sei. Schon Achalme fasst die Hautnekrosen als den Ausdruck intensiver vasomotorischer Wirkung des Trypsins auf. Möglich, so dachten wir, dass die schädliche Wirkung auch auf ganz anderen Functionen des Trypsins beruht. Will man diesen Standpunkt mit der Ausdrucksweise der modernen Immunitätslehre ausdrücken, so könnte man etwa sagen: Der Körper Trypsin enthalte proteolytische und ausserdem andere irgendwie toxische Gruppen. Schon daraus geht hervor, dass die Frage nach der Activität und Inactivität des Trypsins bezüglich nach Ferment und Proferment für unsere Betrachtungsweise nicht den Ausschlag für die Entscheidung giebt. Lernt man doch immer mehr, dass es sich bei der Activirung vielleicht nur um eine Wandlung handelt, die ganz geringfügiger Art sein kann. Nicht nur die Enterokinase, auch Calciumsalze [Delezennne (16)] und Magnesiumsalze [Zuntz (20)], ja längeres Stehen an der Luft rufen bekanntlich die Activirung hervor. Ja, es ist nicht einmal mehr wahr, dass frisches Pankreasfistelsecret stets inactiv ist. Zeigte doch Lintwarew (21) im Pawlow'schen Institute, dass Hunde nach reiner Fleischfütterung activen Pankreassaft secerniren. Uns würde es also hauptsächlich ankommen auf diejenigen chemisch nicht bekannten Substanzen, die unter gewissen Bedingungen active Fermente unter ein wenig veränderten inactive Körper sind, denn auch von diesen erscheint es uns noch möglich, dass sie die gesuchte schädliche Noxe sind. Nach dem Angeführten ist es denn auch klar, dass proteolytische Wirksamkeit kein Maass für die Dosirung sein kann, d. h. wenn ein sogenanntes reines Präparat mit guter Wirksamkeit kaum giftig ist, wäre es nicht logisch zu folgern, dass ein weniger wirksames, weniger reines Präparat die Giftigkeit nur durch eine Beimengung besitzen kann. Aus diesem Grunde haben wir auch nicht mit anderen Trypsinpräparaten, etwa mit Kühne'schen Trockenpankreas-Extracten gearbeitet. Matthes (22), der mit den proteolytisch gut wirksamen Aufgüssen von solchem „Trockenpankreas" experimentirt hat, constatirte weder locale, noch allgemeine Schädigung der Versuchsthiere durch das Ferment. Ich stimme darin vollkommen mit ihm überein, dass intacte, lebende Zellen vom Trypsin nicht angegriffen werden können, ist ja sogar genuines Serumeiweiss resistent gegen tryptische Verdauung [Oppenheimer und Aron (23)]. Andererseits brachte Matthes offenbar viel kleinere Mengen und meist Trypsin, welches durch Fibrinflocken absorbirt war, unter die Haut; das sind Versuchsbedingungen, die nicht ohne Weiteres mit den unsern vergleichbar sind. Es könnte ja sein, dass unsere Methodik primäre

Schädigungen setzte, die von Matthes nicht. Bei den in ihrer chemischen Constitution ganz unklaren Wandlungen von Proferment in das Ferment und vom Ferment in einen inactiven Zustand sind jedenfalls solche Schlüsse nicht zu ziehen, sobald jemand die Annahme machen würde, dass die proteolytische Function unabhängig von der toxischen besteht.

Es liegen also die Verhältnisse ungemein complicirt, und wir wollen diese Bemerkungen nur gemacht haben, weil die Beziehungen der Fermente zur Antikörperbildung doch eines Tages Verhältnisse aufdecken können, die unserer Auffassung eine neue Stütze geben.

Ich habe in Meran bei der Discussion über meinen Vortrag in Aussicht gestellt, die Immunisirungen zu wiederholen mit Trypsinlösungen, die durch vorhergehendes Erhitzen inactiv geworden waren. Wir haben die Grübler'sche Lösung vor der Injection zunächst über 5 Minuten gekocht und zwei Thiere zeigten sich dann nicht immunisirt (Hund 69 und 70), d. h. sie überstanden die Testoperationen nicht. Wir glaubten danach die Einwände des Herrn Professor Matthes zurückweisen zu dürfen, wie es eine Anmerkung in der Arbeit Guleke's ausdrückt. Voll beweiskräftig waren aber diese ersten Versuche nicht, denn einmal ist ein Kochen von 5 Minuten Dauer zur Inactivirung nicht nöthig und kann wohl auch andere Substanzen zerstören, zweitens war das eine der Thiere nicht in gutem Kräftezustand. Als wir die Versuche nun weiter ausdehnten, kamen wir zu entgegengesetzten Resultaten. Es genügt zum proteolytischen Inactiviren unserer Trypsinlösungen schon das Erhitzen auf 70°, erst recht etwa 3 Minuten auf 100°. Die eingespritzten Lösungen sind wiederholt daraufhin geprüft, dass sie wirklich inactiv waren. Trotzdem gelang uns die Immunisirung in den unter diesen Bedingungen ausgeführten Versuchen, wie die folgenden Protokolle erweisen.

Immunisirungsversuche mit inactivirten Trypsinlösungen.

A. Durch 3 Minuten langes Erwärmen bei 70° inactivirte Lösungen.

Hund 74. Gewicht 8 Kilo.

4 Wochen alle 6 Tage mit inactivirter Trypsinlösung vorbehandelt. Letzte Injection am 28. December 1905.

6. Januar 1906: Implantation eines Pankreas von einem 5,5 Kilo schweren Hund in die Bauchhöhle. Bleibt völlig gesund, ist noch im April 1906 am Leben.

Hund 76. Gewicht 7,75 Kilo.

Etwa 4 Wochen lang im Ganzen 5mal injicirt, zuletzt am 17. Januar 1906.

Am 23. Februar 1906 Implantation des Pankreas eines 9 Kilo schweren Hundes in die Bauchhöhle. Noch Ende April völlig gesund. Der Hund wird nicht mehr weiter mit Injectionen behandelt.

Am 2. Mai, also nach über einem Vierteljahr, wiederum Implantation des Pankreas eines 8,75 Kilo schweren Hundes in die Bauchhöhle. Nun tritt nach 40 Stunden der Exitus ein. Die Immunität hatte also in geringem Maasse wohl noch bestanden.

Sectionsbefund: In der Bauchhöhle ca. 120 ccm blutig-seröser trüber Flüssigkeit. Därme injicirt. Netz mit der Bauchwand verwachsen. Die eingeführten Pankreasstücke, die matschig zerfallen sind, noch aufzufinden. — Netz hochgradig injicirt,

stellenweise Hämorrhagien. An den den Pankreasstücken anliegenden Partieen zahlreiche Fettgewebsnekrosen im Netz, Mesocolon, stellenweise auch im Mesenterium.

B. Bei 100° inactivirte Lösungen.

Hund 77. Gewicht 6,13 Kilo.

4 Wochen lang gespritzt.

Am 23. Februar 1906 Implantation des Pankreas eines 6,5 Kilo schweren Hundes in die Bauchhöhle; erholt sich und ist Mitte April noch gesund.

Hund 78. Gewicht 5,75 Kilo.

Wird nur dreimal, in Intervallen von 8 Tagen mit gekochtem Trypsin gespritzt. Letzte Injection am 9. April 1906.

Am 18. April: Implantation des einem 7,5 Kilo schweren Hunde entnommenen Pankreas in die Bauchhöhle.

Vom 30. April an völlig munter.

Hund 69. Gewicht 10,3 Kilo. Stark räudig.

Die Trypsinlösung ist 5 Minuten lang gekocht. Steigende Mengen von 1,5 bis 4,0 Trypsin wurden jeden zweiten Tag einen Monat lang injicirt. Implantation des Pankreas eines 9,5 Kilo schweren Hundes. Nach 20 Stunden Exitus.

Sectionsbefund: In der Bauchhöhle ca. 250 ccm blutig-seröser trüber Flüssigkeit. Peritoneum blass, Därme leicht gebläht. In der Nähe der eingeführten Pankreasstücke starke Hämorrhagien; beginnende Gangrän. Das ganze Netz stark injicirt, zahlreiche Blutungen in demselben; keine Fettgewebsnekrosen, allerdings bei der starken Abmagerung fast völliges Fehlen des Fettgewebes überhaupt.

Hund 70. Gewicht 7,1 Kilo.

Ebenfalls mit 5 Minuten gekochter Lösung behandelt. Alle 2 Tage 20 Tage lang steigende Mengen, 1—3 g, injicirt.

Einbringen eines 5,75 Kilo schweren Pankreas. Nach 40 Stunden Exitus.

Sectionsbefund: In der Nähe der eingeführten Pankreasstücke schwere gangränöse und hämorrhagische Veränderungen, ausgedehnte Fettgewebsnekrosen. In der Bauchhöhle ca. 150 ccm trüber, brauner, eitriger Flüssigkeit. Serosa stark injicirt.

Damit, so scheint uns, ist gezeigt, dass das active proteolytische Enzym allein das schädigende Agens nicht ist. Somit sind es unsere eigenen Versuche, die uns veranlassen, eine aufgestellte Behauptung zum mindesten zu modificiren und sie, wenigstens als Hypothese, die nicht genügend fundirt erscheint, zunächst fallen zu lassen. Ist es denn aber wirklich durch diese Resultate vollkommen auszuschliessen, dass das Trypsin der Träger der schädlichen Noxe sein kann? Die proteolytische Wirkung des Trypsins wird ja allerdings durch Erhitzen zerstört und ist, soweit man im Augenblick weiss, nicht zu reactiviren. Ob aber der chemische Körper total vernichtet ist, diese Frage bleibt offen.

Wie ausgeführt, sind ausserdem die Ansichten über Activirung und Inactivirung der Fermente durchaus noch wandelbar. Es erscheint mir nicht ausgeschlossen, dass der Organismus bisher nicht gekannte Fähigkeiten zur Reactivirung unserer inactivirten Lösung besitzen könnte, dass etwa das gekochte Proferment dennoch irgendwie activirbar ist.

Zweitens verweise ich auf die bekannte Thatsache, dass echte Toxine durch Erhitzen in Toxoïde umgewandelt werden können, d. h. in ungiftige Modificationen, mit denen man dennoch gegen das Gift immunisiren kann, ja mir scheint diese Deutung für unseren Fall sehr plausibel.

Endlich möchte ich die Arbeit Pollak's (24) erwähnen, der beim Erhitzen von Lösungen des Trypsin Grübler ein Antitrypsin unbekannter Provenienz auftreten sah. Man könnte nach diesem Befunde sogar daran denken, dass wir mit den erhitzten Lösungen passiv immunisirt haben.

Wie dem auch sei, ich denke die drei angeführten Gründe zeigen, dass unsere Experimente mit erhitzten Lösungen nicht ohne Weiteres ausschliessen lassen, dass dennoch das Trypsin die schädliche Noxe sein kann.

Ich glaube damit alles angeführt zu haben, was zu Gunsten der Auffassung herangezogen werden kann, dass die fragliche Noxe, gegen die es eine Immunität giebt, doch Beziehungen zu den Fermenten des Pankreassecretes haben kann. Die Schwierigkeit der Entscheidung liegt zum grössten Theil am Objecte selbst, vor allem daran, dass es an einem reinen wägbaren Produkt fehlt, erst recht an einer Substanz, über deren Constitution wir uns irgend welche Begriffe machen können. Grund genug, nach anderen Substanzen zu suchen, die für Giftigkeit und Immunitätserzeugung in einleuchtender Weise verantwortlich zu machen sind. Herr Professor Matthes machte mich in der Discussion auf die Albumosen als solche Körper aufmerksam. — Die Albumosengiftigkeit ist noch heute in medicinischen Kreisen sehr geläufig, sollte sie doch für pyrogene Wirkung für bakterielle und Autointoxicationen ein wesentlicher Factor sein.

In diesem Sinne ist die Albumosenvergiftung heute fast ein historischer Begriff. Denn inzwischen ist gezeigt, dass Albumosen als solche, wenn auch kein ständiger, so doch jedenfalls kein pathologischer, geschweige denn pathogener Bestandtheil des Blutes sind, wie auch ich (25) mich seinerzeit überzeugt habe.

Sieht man die Angaben über die giftig wirkenden Dosen der verschiedenen angewandten Albumosengemenge nach und vergleicht sie mit den S. 408 von uns als tödtliche Gaben angeführten Mengen des Trypsin Grübler, so kann man meines Erachtens einen Zusammenhang mit der Albumosengiftigkeit unmöglich statuiren: Uebereinstimmend wird nämlich angegeben, dass Kaninchen und Meerschweinchen sehr wenig empfindlich gegen Albumosen sind.

Brieger (27) applicirte subcutan 20 g Witte-Pepton bei Kaninchen ohne Schaden. Meerschweinchen erhielten nach Matthes (26) bis 1 g Denteroalbumose und doch war ihr „Befinden wenig gestört."

Nach Schmidt-Mühlheim (28), Fano (29), Neumeister (30) u. A. sind 0,3—0,6 g Albumosen bezügl. Peptone pro Kilo Hund die geeignete Dose, um das Blut ungerinnbar zu machen, ohne zum Tode führende Störungen zu verursachen; der Tod tritt erst bei höheren Dosen ein. Ein Hund von 7 kg erhielt nach Neumeister 4 g Protalbumose in die Vene, ein anderer 5 g Atmidalbumose. — Kurz das Trypsin Grübler erweist sich als ganz erheblich giftiger, der Unterschied wird aber noch eclatanter, wenn man sich klar macht, dass das käufliche Trypsin doch nur zu einem kleineren Bruchtheil aus Albumosen besteht.

Ich glaube, der Ausdruck „Albumosengiftigkeit" ist nach dem heutigen Stande der Forschung ein schiefer. Der Begriff Albumose

bezieht sich auf eine Stufe im hydrolytischen Abbau der Eiweisskörper, sei es, dass die Hydrolyse mit chemisch bekannten Agentien (Säuren und Laugen), sei es mit den chemisch nicht definirten proteolytischen Fermenten vorgenommen wird. Alle verschiedenen Albumosengruppen oder Einzelalbumosen, die man isolirt zu haben glaubte, sind durch recht grobe Trennungsmittel, wie fractionirte Aussalzung und Aehnliches gewonnen. Die individuelle Mannigfaltigkeit der Einzelalbumosen, die es geben mag, braucht kaum geringer zu sein wie die der Proteine. Nun, es wird uns nicht einfallen, von Eiweissgiftigkeit schlechthin zu sprechen, und doch gehören nach dem heutigen Stande des Wissens die meisten echten Toxine in die Gruppe der Eiweisskörper. Aehnlich wie unter den abiuretischen Spaltungsprodukten giftige und ungiftige sind, ich nenne von giftigen nur Cadaverin und Putresceïn, so giebt es auch in der Klasse der Albumosen Substanzen, die einen lebenden Organismus schädigen, d. h. giftig sind. Ist doch, wie gesagt, der Begriff „Albumose" einer Classification entsprungen, die aus dem hydrolytischen Abbau gewonnen ist. Der einzige Versuch, der gemacht ist, in Verdauungsgemischen eine einheitliche giftige Substanz zu finden, ist als gescheitert anzusehen. Es war das das Peptotoxin Brieger's (34). Von diesem Standpunkt aus nimmt es nicht Wunder, dass einzelne Albumosengemenge giftiger sind, andere wieder weniger oder garnicht. Nur ist damit, dass man eine Giftwirkung auf die Albumose zurückführt, nicht mehr gesagt, als wenn man in einem giftig wirkenden Bakteriengemisch von Eiweissgift sprechen würde.

Zugegeben, dass in dem Gemenge von Substanzen, die im Trypsin Grübler präformirt vorhanden sind oder durch Wirkung der Fermente entstehen mögen, auch giftige Albumosen enthalten sind, gibt es denn eine Immunität gegen diese giftige Albumosenwirkung? Da ist denn die erste Frage: Lösen Albumosen noch ähnliche Antikörper aus, wie artspecifisches Eiweiss? Es ist bekannt, dass die Fähigkeit, Präcipitine zu bilden, im Allgemeinen an der Intactheit des Eiweisses hängt, dass peptische oder tryptische Verdauung die Fähigkeit des Eiweisses zerstört Präcipitinbildungen auszulösen. Dennoch ist für einige Albumosengemische eine specifische Präcipitinbildung bewiesen. Ebenso wie die Fähigkeit, Antitoxin gegen specifische Bakterientoxine zu bilden, in keinem direkten Zusammenhange steht mit der Präcipitation, so viel wir heute wissen, so könnten auch giftige Albumosen ohne Präcipitin auslösende Fähigkeit zu besitzen, antitoxische Antikörper hervorrufen. Bekannt ist darüber nichts Genaues. Matthes (26) spricht wohl von einer Gewöhnung an Albumosenschädlichkeiten, die bei tuberculösen Meerschweinchen eintritt. Für ein normales Thier ist meines Wissens in dieser Hinsicht überhaupt nichts bekannt; dass diese Gewöhnung aber durch drei Injectionen mit 8—10 tägigen Intervallen zu erzielen ist und dann längere Zeit anhält, erscheint nicht wahrscheinlich.

Kurz, es liegt kein Grund vor, Albumosen für das giftige Agens und gleichzeitig das Antikörper auslösende Antigen anzusprechen.

Ich habe mich gerade auf die Albumosen so ausführlich eingelassen, weil Herr Prof. Matthes mich auf sie aufmerksam gemacht hat und

andererseits der geläufige Terminus „Albumosengiftigkeit“ eine schärfere Beleuchtung mir nöthig zu haben schien. Ich kann alles für diese Klasse Gesagte in ähnlichem Sinne für die anderen Substanzen geltend machen, die beim fermentativen Abbau des Pankreas entstehen mögen, nur ist bei allen abiuretischen Substanzen die Möglichkeit einer Immunität nach allem, was wir wissen, eher noch unwahrscheinlicher.

Hier ist noch eine Deutung zu erwähnen, da sie zu einer jüngst von Doberauer (18) vertretenen Auffassung Beziehungen hat: Es war uns aufgefallen, dass ein Pankreas, das der Autodigestion 14 Stunden überlassen war, stärker giftig wirkte als ein frisches; oben ist erwähnt, wie wir das im Sinne unserer Fermenthypothese auffassten. Sucht man in Producten der Autodigestion das schädigende Agens, so ist es natürlich ebenfalls klar, dass die secretreichere Drüse mehr, bezüglich schneller das Gift liefert als die secretarme und dass die Drüse, die 14 Stunden im Brutschrank gehalten war, giftiger wirkt als eine frische, da eben die giftige Substanz in grösserer Menge präformirt vorhanden ist: Was im gesunden Pankreas, welches lebensfrisch in die Bauchhöhle gebracht ist, erst entstehen muss, das ist in der autolytisch zerfallenden Drüse bereits vorhanden.

Doberauer (18) ist durch unsere Vorträge in Meran, wie er schreibt, angeregt worden, in solchem Sinne Versuche anzustellen. Er constatirte Unterschiede zwischen der „gesunden“ und „kranken“ Drüse. Die Unterschiede sind, das betonen wir, nicht qualitativer, sondern rein quantitativer Natur. Welche Stoffe die giftigen auch immer sein mögen, in der zerfallenden Drüse sind sie reichlicher vorhanden oder auch nur besser in Freiheit gesetzt, dabei ist es ganz gleichgültig, ob das Pankreas im eigenen Körper zerfällt, d. h. krank ist, ob es im Körper eines anderen Thieres zerfällt oder endlich in vitro. Ja, es genügt zur Wirkung, ein gepulvertes, sogenanntes Trypsin artfremder, gesunder Thiere, wie wir gezeigt haben. Doberauer stellt in Aussicht eine Immunisirung, die er mit gesundem Pankreas einleiten will, um dann allmählich zu krankem Pankreas bei den Injectionen überzugehen. Nun, das ist nicht nöthig. Wir haben lange vorher in Meran gezeigt, dass gesundes Pankreas bezw. käufliches Trypsin die Immunisirung in ganz vollkommener Weise erzeugt, wie auch aus der im Januar erschienen Arbeit Guleke's hervorgeht. Es beweist das alles übrigens, dass die acute Pancreatitis viel treffender, wie Chiari (32) es will, als Pankreasautodigestion bezeichnet wird. Wir warnen vor irgend einer anderen Unterscheidung der Giftigkeit des Pankreas als einer rein graduellen. Erkennt man nur graduelle Unterschiede hier an, so ist es ganz gewiss zweckmässiger, steigende Mengen desselben Pankreaspräparates zu injiciren. Die Methode, sich dazu einer Aufschwemmung von Pankreassubstanz zu bedienen, die Doberauer anwendet, ist gewiss glücklich und da man auch mit ihr steril arbeiten kann, wie er gezeigt hat, ist sie bequemer und ermöglicht quantitativ exactere Versuche als die Implantation der ganzen Drüse. Natürlich sind solche Aufschwemmungen relativ stärker wirksam, als die gleiche Gewichtsmenge intacten Pankreasgewebes.

Wir haben endlich in jüngster Zeit noch auf eine Weise versucht,

der Natur der fraglichen Noxe näher zu kommen. Wir haben den Ductus Wirsungianus in seinem Verlauf zum Darme getrennt, auf verschiedenste Weise ihn durchschnitten, so dass das Secret frei in die Bauchhöhle laufen und eventuell die Schädigung hervorbringen sollte. Wiederholt findet sich in der Literatur die Bemerkung, dass ein solcher Eingriff ohne Nachtheil vertragen wird. Zuletzt constatirte das auch Doberauer. Wir haben, wie aus den folgenden Protokollen hervorgeht, ebenfalls drei Mal keinen Schaden gesehen. Die Section belehrte uns aber, wie ungemein leicht Verklebung oder Wiedervereinigung des durchtrennten Ductus eintreten können. Es ergiesst sich wahrscheinlich das Secret nach Verklebung des Hauptausführungsganges einfach durch die Nebengänge in den Darm. Nur positive Versuche sind hier beweisend. Einmal ist es uns vollkommen geglückt, den Gang freimündend in die Bauchhöhle zu erhalten (Hund 82). Das Secret vertheilte sich im Peritonealraum und es trat das typische Vergiftungsbild ein, das mit dem Tode des Versuchsthieres endete. Wir hoffen, mit besserer Methodik mehr als diesen einen sicher positiven Versuch bringen zu können, ein zweiter Versuch (Hund 84) kann immerhin schon jetzt herangezogen werden.

Hund 82. Gewicht $7^1/_2$ Kilo.

30. April 1906: Laparotomie. Chylusgefässe gefällt. Ligatur des Ductus am Duodenum. Durchschneidung desselben am Pankreas. Blutstillung. Längsschlitz in den Ductus, Annähung der einen Lippe an das Duodenum, der anderen an die vordere Pankreaskante. Bauchnaht.

1. Mai 1906: Sehr matt. Häufiges Erbrechen. Abends spät Exitus (nach 35 Stunden etwa).

Sectionsbefund: In der Bauchhöhle kein Exsudat, geringe Röthung der Darmschlingen. Ueberall in der Bauchhöhle zerstreut ausgedehnteste, theils flächen-, theils streifenförmige Fettgewebsnekrosen (im Netz, Mesenterium, perirenalen Fettgewebe). Grosse schöne Fettgewebsnekrosen im mediastinalen Fettgewebe im Verlauf der Lymphbahnen bis zur 2. Rippe herauf. Pankreas selbst völlig normal.

Hund 83. Gewicht 8 Kilo.

3. Mai 1906: Chylusgefässe leer. Ligatur um den Ductus am Duodenum, Durchtrennung desselben, Blutstillung, Lippenfistel.

4. Mai 1906: Matt, erholt sich aber allmählich, am 8. Mai scheint er völlig erholt.

8. Mai 1906: Relaparotomie. Operationsstelle vom Netz bedeckt, verklebt. Kein Exsudat, keine entzündliche Erscheinungen. Nach Lösung der Adhaesionen erweist sich die Gegend um den Ductus noch durch das vorgelegte Pankreas völlig abgeschlossen. Nur ganz vereinzelte Fettnekrosen unmittelbar am Ductus. — Durchschneidung (quer) des ganzen Pankreas in der Höhe des Ductus. Blutstillung. Die Enden der Gänge bleiben frei. Bauchnaht.

9. Mai: Erholt, am 10. Mai anscheinend völlig gesund.

12. Mai: In gutem Allgemeinbefinden getödtet.

Sectionsbefund: Keine peritonischen Erscheinungen, nur das Netz stark injicirt, mit einzelnen Hämorrhagien. Pankreasschnittflächen fest miteinander verklebt. In der nächsten Umgebung der Schnittflächen viele Fettgewebsnekrosen, sonst nirgends. Pankreas jederseits 1 cm weit vom Schnitt hämorrhagisch, halb nekrotisch, sonst unverändert.

Also auch hier so frühzeitige Verklebung, dass keine Intoxication erfolgte.

Hund 84. Gewicht 7 Kilo.

4. Mai 1906: Chylusgefässe mässig gefüllt. Ligatur des Ductus am Darm. Durchtrennung, Blutstillung, Lippenfistel.

5. Mai: Erholt sich, in den folgenden Tagen völlig munter.

9. Mai: Relaparotomie. Operationsstelle völlig vom verklebten Netz, Pankreas und Duodenum verdeckt. In der übrigen Bauchhöhle keine Erscheinungen. Neben dem Ductus einige wenige Fettgewebsnekrosen.

2 quere Durchschneidungen des Pankreas beiderseits je $^3/_4$ cm von der Ausmündung des Ductus und Exstirpation des zwischen diesen Schnitten liegenden Pankreasstückes. Blutstillung. Die Pankreasquerschnitte münden frei in die Bauchhöhle, werden unter möglichster Dislocation reponirt. Bauchnaht.

10. Mai: Leidlich erholt.

11. Mai: Matt, hat erbrochen.

12. Mai: Vormittags Exitus (nach $2^1/_2$ Tagen).

Sectionsbefund: Etwa 30 ccm blutig-seröses Exsudat in der Bauchhöhle, sonst keine peritonitischen Erscheinungen. Ausgedehnteste massenhafte Fettgewebsnekrosen. Pankreas zum Theil durch Netz verlegt, zum Theil frei in die Bauchhöhle mündend. Im Uebrigen ist das Pankreas unverändert, nur am verticalen Theil in der Nähe des Querschnittes geringe Nekrose.

Jedenfalls ist so viel wahrscheinlich gemacht, dass in der That das Secret allein zur tödlichen Vergiftung genügt und es liegt am nächsten, nach einer Substanz zu suchen, die in allen dreien enthalten ist oder entsteht, im Hundepankreas selbst, im Pankreassecret und im wässrigen Auszuge des Schweinepankreas, dem Trypsin Grübler.

Noch ein Resultat ergiebt sich hieraus und vielleicht ist es nicht das unwesentlichste: die Immunität, sofern wir eine solche annehmen dürfen, ist jedenfalls nicht artspecifisch. Es mehren sich gerade jetzt Befunde, die dafür sprechen, dass die Artspecificität nicht ein unbedingtes Erforderniss zum Zustandekommen einer Immunität ist (Obermaier und Pick (33). Hier könnte man eher an eine Pankreasspecificität denken. Jedenfalls liegen Verhältnisse vor, die weitere Aufschlüsse erhoffen lassen. Ich beabsichtige in diesem Sinne weiter zu suchen.

Andere Gesichtspunkte, von denen ich in Meran sprach, haben aus äusseren Gründen eine Förderung noch nicht erfahren, aber auch sie erscheinen mir aussichtsvoll: Welches ist das Schicksal der in grosser Menge resorbirten Producte, speciell des Trypsins bei der acuten Pancreatitis?

Wir haben im Blut und im Serum mit verschiedensten Methoden das Trypsin nachzuweisen versucht, auch durch Autolysenversuche. Es war nicht aufzufinden, entweder reichten also im Momente der Blutentnahme antitryptische Kräfte zur Neutralisation aus, oder das Trypsin wird schnell aus der Blutbahn geschafft, vielleicht in andere Organe des Körpers.

Ausserordentlich wichtig wäre es, wenn Trypsin in deutlich nachweisbaren Mengen bei der Pankreasnekrose im Harne erschiene, denn damit hätten wir ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel für acute Pankreaserkrankungen an der Hand. Bedenkt man die grossen Mengen, die vom Organismus durch die Blutbahn resorbirt werden müssen, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass Trypsin im Harn zur Ausscheidung

gelangt, obwohl es normaliter und auch in pathologischen Fällen wohl noch nie ganz einwandsfrei sich im Harne auffinden liess. Es existiren darüber eine ganze Anzahl von Controversen, die beweisen, dass, namentlich im sauren Harn, eine starke Tendenz zur Zerstörung des Trypsins besteht. So viel ich habe finden können, ist bei einer acuten Pancreatitis aber noch kein ernstlicher Versuch unternommen, das Trypsin zu finden. Nach langem Suchen hoffen wir eine Methode gefunden zu haben, die ihrer Anwendung harrt.

Der Verlauf unserer Arbeit hat uns gezeigt, dass es noch nicht an der Zeit ist, ein Urtheil auszusprechen, dass wir noch nicht sagen dürfen, die Giftigkeit und Immunität hat einen Zusammenhang mit den Fermenten, Profermenten oder ähnlichen Körpern. Aber diese Unklarheit in der Theorie beeinträchtigt doch die Aufklärung, die wir durch Thatsachen gefunden haben, nicht. Wir wissen jetzt, dass vom Pankreas selbst die acute tödtliche Vergiftung ausgeht, an der viele Kranken mit acuter Pancreatitis und Pankreasapoplexie zu Grunde gehen. Es ist kein Shock, kein Druck auf irgend welche Plexus, keine septische Peritonitis, das wesentliche oder häufigste Moment, das zum Tode führt. Es ist eine echte Autointoxication. Das Thierexperiment bietet ein vollkommenes Analogon und durch dieses haben wir gezeigt, es giebt einen Schutz gegen die Folgen der Erkrankung durch vorbehandelnde Einspritzungen. Therapeutische Enthusiasten mögen darin einen Hinweis finden. Wir begnügen uns mit den Befunden des Experimentes: Die giftige Noxe ist enthalten oder entsteht in gleicher Weise im frischen oder kranken Pankreas, im Pankreassecret und im Trypsin Grübler. Hunde, die mit den käuflichen Trypsinpräparaten vorbehandelt sind, erweisen sich als immun, wenn eine Autodigestion des Pankreas sich in ihrem Körper vollzieht, sei es als acute Pancreatitis ihres eigenen Organes, sei es als Implantation eines körperfremden Pankreas.

Literaturverzeichniss.

1. Guleke, Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 78.
2. Claude Bernard, Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs.
3. Langerhans, Virch. Arch. Bd. 122 u. Festschr. f. R. Virchow. Berlin 1891.
4. Hildebrand, Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 57.
5. v. Bergmann u. Angerer, Festschrift zur Feier des 300jährigen Bestehens der Universität Würzburg. 1882.
6. Hildebrandt, Virch. Arch. Bd. 121.
7. Kionka, Deutsche med. Wochenschr. 1896.
8. Fermi, Deutsche med. Wochenschr. 1896 u. Arch. di Biologia. Bd. 40. Centralbl. f. Physiol. 1895.
9. Fermi u. Pernossi, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 18.
10. Kühne, Verhandl. d. naturhist. med. Vereins zu Heidelberg. (N. F.) Bd. 1.

11. Achalme, Annal. de l'Institut Pasteur. 1901. 15 année.
12. Morgenroth, Centralbl. f. Bakteriolog. Bd. 26.
13. Weinland, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 44.
14. Landsteiner, Centralbl. f. Bakteriol. 1900.
15. Glässner, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4.
16. Delezenne, Compt. rend. de la Soc. de Biolog. T. 53—55.
17. Dastre u. Floresco, Compt. rend. de la Soc. de Biolog. T. 49.
18. Doberauer, Beiträge z. klin. Chirurgie. Bd. 48.
19. Jürgens, Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie. Bd. 1.
20. E. Zuntz, citirt nach Biochem. Centralbl. Bd. 5. No. 184 u. 599.
21. Lintwarew, citirt nach Biochem. Centralbl. 1903.
22. Matthes, Ziegler's Beitr. z. Patholog. Anatomie. Bd. 13.
23. Oppenheimer u. Aron, Beitr. z. chem. Physiologie u. Pathologie. Bd. 4.
24. Pollak, Beitr. z. chem. Physiologie u. Pathologie. Bd. 6.
25. v. Bergmann u. Langstein, Beitr. z. chem. Physiologie u. Pathologie. Bd. 6.
26. Matthes, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 54.
27. Brieger, Ueber Ptomaïne. Berlin 1885. S. 14 u. ff.
28. Schmidt-Mühlheim, Du Bois' Archiv. 1880.
29. Fano, Du Bois' Archiv. 1881.
30. Neumeister, Zeitschr. f. Biologie. 1888 u. 1890.
31. Sacconaghi, Zeitschr. f. Biolog. Bd. 51.
32. Chiari, Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 18. Prager medicin. Wochenschrift. 1900. Verhandl. d. deutschen Patholog. Gesellschaft. Bd. 5.
33. Obermaier u. Pick, Wiener med. Wochenschr. 1906.
34. Eppinger, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. 2.

XXXI.

Aus dem Institut für Krebsforschung in Berlin.

Ueber den Abbau der Eiweisskörper im Organismus.

Von

Peter Bergell und **Karl Lewin.**

Die in der Nahrung dem Organismus zugeführten Proteïnstoffe unterliegen zunächst der hydrolytischen Spaltung, welche die Verdauungsvorgänge bedingen. Hiervon ist uns der Mechanismus der Pepsinwirkung unbekannt. Wir kennen nicht den Bau des Substrates, welches dieses Enzym angreift. Die Gruppenbindungen, welche es trennt, sind im synthetischen Beispiel nicht construirbar.

Das tryptische Ferment der Bauchspeicheldrüse ist dagegen hinsichtlich seiner Wirkungsweise so weit erforscht, dass eine Reihe chemischer Verbindungen aufgebaut sind, welche in analoger Hydrolyse von ihm gespalten werden. Speciell die einfachen Peptide des Tyrosins, Leucins und Cystins bilden ein dem Ferment adäquates Substrat. Andere Peptide aus Glykokoll und Alanin, z. B. Glycilalanin und Glycylglycin, werden vom Pankreatin nicht angegriffen[1]). Es war nun von Interesse, experimentell ein Urtheil zu fixiren, wie sich das der Dünndarmspaltung gegenüber resistente Pepton oder Peptid im Organismus verhält. Nach Cohnheim existiren in der Darmwand noch andere eiweissspaltende Fermente, welche im Effect mit dem Trypsin des Pankres nicht identisch sind. Die für den Physiologen wichtige Frage war also: Hat die fermenthydrolytische Spaltung peptidartiger, event. biureter Aminosäurenverkupplungen jenseits der Darmwand ein Ende, und ist nunmehr jede weitere Spaltung eine oxydative oder besteht das Gesetz für den Organismus, das Eiweissmolekül zuerst in die Producte der totalen Hydrolyse zu verwandeln, ehe Oxydation und synthetische Vorgänge eine Rolle spielen[2]).

---

1) Emil Fischer u. Peter Bergell, Ueber die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 36. 2592. 1903. — Emil Fischer u. Peter Bergell, Spaltung einiger Dipeptide durch Pankreasferment. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37. 3103. 1904. — Emil Fischer u. Emil Abderdalden, Zeitschr. f. phys. Chemie. 46. 52. 1905.

2) P. Bergell, Der Mechanismus der Eiweissverdauung. Ther. d. Gegenwart. Sept. 1905.

War erstere Annahme zu Recht bestehend, so konnten die Producte der partiellen Verdauungshydrolyse die zwanglose Erklärung bieten, warum Aminosäurengemische im Stoffwechselversuche das Organeiweiss nicht zu schützen vermögen. Der Vergleich mit dem Kohlehydratstoffwechsel wies darauf hin, das tryptische Verdauungsvermögen der Leber zu erforschen. Bereits früher ist von Bergell und Blumenthal[1]) mitgetheilt worden, dass die Leber in geringer Menge ein dem Pankreatin entsprechendes Tyrosin abspaltendes Ferment enthält. Dasselbe ist gegenüber dem Pankreas verschwindend gering, sogar ungleich schwächer als in der normalen Placenta, wo es Bergell und Liepmann[2]) fanden. Bei dem Vorkommen von Fermenten in den Organen handelt es sich wahrscheinlich niemals um streng locale Trennungen, sondern nur um grosse quantitative Differenzen. Ebenso wie wir die Fermente, welche die Zuckergruppe als Substrat benutzen, ausser in den Drüsen auch im Serum und an anderen Orten antreffen, werden auch die eiweissspaltenden Fermente mit Ausnahme der peptischen in Spuren vagiren. Eine Aufklärung brachte hier die evidente Spaltung eines natürlichen Körpers durch die Fermente der Leber.

Von allen Eiweisskörpern ist das Fibroin der Seide sowohl durch die totale wie durch die partielle Hydrolyse am weitesten aufgeklärt. Die totale Hydrolyse wurde von Fischer und Skita durchgeführt[3]). Den dortigen Zahlen sei nur kurz hinzugefügt, dass bei der späteren Verbesserung der Methoden, speciell der Destillation bei noch stärker vermindertem Druck sich die Höhe der Alaninzahl wesentlich gesteigert hat. 50 g Seidenfibroin nach Fischer und Skita hergestellt und durch Waschen mit Baryt gereinigt, gaben 32 g Glykokollesterchlorhydrat = 17,35 g Glykokoll = 34,7 pCt. Glykokoll und 14,5 g d-Alanin rein + 1,5 g mit Glycin gemischt = 32 pCt. Die partielle Hydrolyse der Seide hat überhaupt zum ersten directen Nachweis der Dipeptide in der Natur geführt. Fischer und Bergell[4]) erhielten zuerst 1902 das Naphthalinsulfoderivat eines aus Glykokoll und Analin bestehenden Dipeptids, und in letzter Zeit wurde dieser Nachweis durch die Gewinnung des Anhydrids, eines Dipeptids aus Glykokoll und Alanin durch Fischer und Abderhalden[5]) nicht nur definitiv bestätigt, sondern auch nachgewiesen, dass es sich um das Glycyl-d-Alanin handelt. Demnach waren Peptone aus Seidenfibroin in erster Linie geeignet, die im Stoffwechsel weiterhin wichtigen Fermenthydrolysen zu erforschen. Das Experimentiren mit künstlichen Verbindungen giebt stets nur unvollkommene Resultate; es ergiebt das Verhalten des speciellen Körpers im Organismus. Die Spaltung des synthetischen Peptids kann die einwandsfreie Erklärung

1) Bergell u. Blumenthal, Charité-Annalen. 1906.

2) P. Bergell u. W. Liepmann, Ueber die in der Placenta enthaltenen Fermente. Münchener med. Wochenschr. No. 46. 1905.

3) Emil Fischer u. Aladar Skita, Zeitschr. f. phys. Chem. 33. 177—192.

4) Emil Fischer u. Peter Bergell, Chemiker-Zeitung. 1902. No. 80.

5) Emil Fischer u. Emil Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1906. 39.

bereits bekannter Enzymspaltungen mit einem Schlage erbringen. Sie ist jedoch ein sehr unvollkommenes Diagnosticum, um für den gewohnten Stoffwechsel wichtige Fermentkräfte zu erkennen. Die Peptone des Seidenfibroins, wie sie durch Schwefelsäure oder Schwefelsäure und darauf Barytwirkungen in schonender Weise hergestellt werden, werden durch Pankreatin und Leberferment, soweit ersichtlich, vollständig zu Aminosäuren abgebaut. Das Leberferment allein bewirkt eine reichliche Abspaltung von Glykokoll und Alanin, geringe Abspaltung von Tyrosin. Um diese Versuche einwandsfrei zu gestalten, muss man eine Reihe von Cautelen beachten: wie in der ganzen Fermentchemie sind wirklich stark wirkende Fermente leicht und eindeutig zu erkennen. So bildet auch die Herstellung der Leberfermente einen wesentlichen Factor für die vorliegenden Experimente. Hiermit hängt bereits eine wichtige Fehlerquelle zusammen, die Spaltung durch bakterielle Kräfte. Glykokollpeptide werden zum Theil mit einer Schnelligkeit durch Fäulnissbakterien und Enzyme gespalten, die an Invertinwirkung erinnern. In Verdünnung ist diese Gefahr gesteigert. Ferner scheint das Leberferment empfindlich zu sein gegen saure Reaction und autolytische Processe. Arbeitet man jedoch unter Berücksichtigung dieser Punkte mit lege artis hergestellten Presssäften, so ist das Leberferment wie Pepsin und Trypsin demonstrirbar. Wie die Fibrinflocke das Pepsin, wie Tyrosinkrystalle das Pankreatin, so erweist abiurete Reaction und Naphthalinsulfaminosäure das Leberferment.

Die Reaction ist so einfach, dass sie jeder, der im Stande ist, Presssaft und Pepton darzustellen, gewissermaassen im Reagenzglase in kurzer Zeit wiederholen kann.

Experimenteller Theil.

Gewinnung der Presssäfte.

Die Herstellung der Presssäfte ist für die vorliegenden Untersuchungen von analoger Wichtigkeit wie die Qualität der Pankreatinpräparate für den Ausfall der Peptidspaltungen. Einfache Extracte der Leber zeigen zwar auch die Wirkungen auf die chemischen Körper. Da jedoch für Fermentwirkungen stets die Forderung zu stellen ist, dass geringe Mengen des Enzyms grosse Mengen des Substrates umsetzen, so geht schon daraus hervor, dass nur noch hoch wirksames Material die Auffindung neuer Fermentkräfte beweist.

Frische Leber von getödteten Hunden oder Kaninchen wird sofort durch Fleischwolf in einen feinen Brei verwandelt und mit einer Lösung von Natr. bic. innig verrührt. Nunmehr wird durch Sand und Kieselguhr die Masse in ein halbtrockenes Product verwandelt und in gewohnter Weise, entsprechend dem Buchner'schen Verfahren der Zymasegewinnung verrieben. Alsdann wird die Substanz auf der Presse bei ca. 300 Atmospären Druck sorgfältig abgepresst. Das ganze Verfahren wird nach Möglichkeit beschleunigt. Die Klärung der Säfte stösst auf Schwierigkeiten. Die gewöhnlichen Methoden der Filtration, des Absaugens, Centrifugirens lassen sich bekanntlich nicht verwenden, Klärungsmittel entfernen

wieder einen zu grossen Theil des wirksamen Princips. Werthvoll erscheint allein das Absaugen durch gehärtetes Filtrirpapier unter schnell wechselndem Druck, wie es am Besten durch eine kräftige Handpumpe geschieht. Wiederholt man den Process, gelingt es, oft hoch concentrirte und doch fast klare Säfte zu erhalten. Das gleiche Verfahren lässt sich auch zur Gewinnung starker Pankreatinlösungen anwenden, indem man gutes Pankreatin mit der gleichen Menge Wasser durch kräftiges Rührwerk für einige Stunden innig mischt und darauf nach Art der Organe auf Presssäfte verarbeitet. Das tryptische Ferment der Leber scheint gegen Säuren und postmortale Veränderungen des Organs empfindlich zu sein, dagegen sind die gebräuchlichen Conservirungsmittel, wie Chloroform, Toluol, selbst Aether relativ indifferent.

Darstellung und Eigenschaften des Substrates.

Analyse des Fibroins nach Fischer und Skita:

0,1772 gaben 0,3181 g CO_2 und 0,1026 H_2O,
0,1971 „ 30,8 ccm N (19,5° 769 mm),
C = 48,96, H = 6,43, N = 18,16 pCt.

Ein durch Hydrolyse mit HCl in der Kälte und Entfernen des Cl durch Ag_2O hergestelltes Pepton ergab:

0,1962 g = 0,3140 g CO_2
0,1165 g H_2O
0,2062 g = 30,8 ccm N (20° 761,5 mm)
C = 43,65, H = 6,6, N = 17,11.

Bezüglich der Einwirkung und der secundären Vorgänge bei der partiellen Hydrolyse ist also nur zu sagen, dass eine gewisse Desamidirung stattgefunden haben muss.

Versuch 1. 5 g Pepton werden in 10 ccm Wasser gelöst, mit etwas Toluol, wenig Natr. bicarb. oder Ammoniak versetzt, 0,5 g Pancreatin und 5 ccm des Leberpresssaftes hinzugefügt. Eine Probe wird zum Vergleich der Biuretreaction im Eisschrank aufbewahrt. Nach 24 Stunden ist die Lösung in einen Brei von Tyrosinkrystallen verwandelt. Das Filtrat ist manchmal schon nach 24 Stunden abiuret. Nach zweitägiger Verdauung wird abgesogen und darauf enteiweisst. Es geschieht dies am besten durch Fällen mit der mehrfachen Menge Alkohol und Einengen des Filtrates im Vacuum. Die filtrirte wässerige Lösung schmeckt bei genügender Concentration süss und enthält im Wesentlichen freie Aminosäuren. Der Nachweis gelingt am leichtesten durch die Naphtalinsulfochloridreaction, die auch ohne besondere Cautelen angestellt, eine Menge Aminosäurenderivate liefert, die ca. 50 pCt. der Theorie entspricht. Der Nachweis des Glykokolls geschah auch durch Abscheidung als Glykokollesterchlorhydrat nach Veresterung bei tiefer Temperatur. Die Naphtalinsulfaminosäuren verhielten sich wie Gemische der Derivate von Glykokoll und d-Alanin. Sie zeigten keinen scharfen Schmelzpunkt, die ammoniakalischen und alkoholischen Lösungen drehten die Ebene des polarisirten Lichts nach links, die Baryt- und Kalksalze

waren schwer löslich. Die Stickstoffanalyse ergab den Nachweis, dass ziemlich reine Naphtalinsulfaminosäuren vorlagen.

Zur Analyse wurde im Vacuum bei 50—60° getrocknet.

1) 0,2593 g verbr. nach Kjeldahl 10,7 ccm $^1/_{10}$ N. S.
N gef. = 5,77 pCt. N.

2) 0,4005 verbr. 16,2 ccm = 5,66 pCt. N.

Erwähnt sei, dass dieser Versuch durchgeführt wurde mit einem Pepton, das aus Seide nicht nur durch Einwirkung von Säure in der Kälte, sondern auch durch nachfolgende 2 tägige Barytwirkung bei 37° gewonnen war. Die alleinige Säurewirkung führt zu einem Pepton, das nach Bergell und Brat die Blutgerinnung nicht aufhebt (Brat, Verein f. innere Med., 1904), während die nachfolgende Barytwirkung diese Peptoneigenschaft der Aufhebung der Blutgerinnung wieder hervortreten lässt.

Versuch 2 gleich Versuch 1 bei einem Pepton, das nur durch Schwefelsäure in der Kälte gewonnen war. Der Verlauf war im Wesentlichen der gleiche, die Biuretreaction hielt etwas länger an und verschwand nicht so vollständig. Die Stickstoffanalyse ergab analoge Werthe bei gleicher Vorbehandlung der Substanz.

0,1065 g Substanz verbr. 4,3 ccm $^1/_{10}$ N. S. = 5,65 pCt. N.
0,1855 „ „ „ 7,4 „ $^1/_{10}$ „ „ = 5,69 „ „

Versuch 3. Der Versuch wurde analog Versuch 2 durchgeführt, aber ohne Pancreatin. Es gelang trotzdem nur durch Wirkung des Leberpresssaftes genügend freie Aminosäuren abzuspalten, dass Krystalline-Produkte bei der Naphtalinsulfochloridreaction erhalten wurden, wenn auch schwerer wie bei Versuch 1 und 2. Es wurde allerdings ein etwas höherer Stickstoffgehalt gefunden.

Es sei überhaupt erwähnt, dass bei weiteren Controlen dieser Versuche häufig für die Krystallinen-Naphtalinsulfoverbindungen höhere Werthe wie: 6,80 pCt., 7,21 pCt., 6,85 pCt. ermittelt wurden. Diese Resultate scheinen allerdings abhängig zu sein von der Güte des Presssaftes. So verfügten wir über einen Presssaft aus der Leber eines Hundes, der ein ausgezeichnet starkes Ferment ergab, welches sich auch im Eisschrank lange aufbewahren liess. Eine Wiederholung des Versuches 1 ergab hiermit nach 24 stündiger Verdauung ein völliges Verschwinden der Biuretreaction und ein sofort gut krystallisirendes Naphtalinsulfoderivat, das folgende Zahlen gab:

0,1963 g gaben 8,1 ccm Stickstoff (17°, 745 mm) = 4,69 pCt. N.

Vergleicht man hiermit die Wirkung des Pancreatin allein, so gelingt es niemals nach mehrtägiger Einwirkung des Fermentes krystallisirende Naphtalinsulfoverbindungen zu erhalten. Anders, wenn man mehrere Monate einwirken lässt. In dieser Zeit wird auch durch das Pancreatin allein eine Abspaltung von Glykocoll und Alanin erzeugt. Die einfachste Erklärung bietet hier die Annahme, dass in geringer Menge das tryptische Ferment der Leber dem Pancreatin beigemischt ist.

Bei einigen am Kaninchen vorgenommenen P.-Vergiftungen analog der Versuchsanordnung von Abderhalden und Bergell (Zeitschr. f.

phys. Chemie, 39) beobachteten wir folgendes Verhalten des tryptischen Fermentes der Leber. Die Thiere wurden, wenn der Harn Aminosäuren zeigte und eine schwere Intoxication bestand, getödtet und die Lebern verarbeitet. In dem einen Falle war die Verfettung der Leber geringer und noch Ferment nachweisbar. Im anderen Falle war eine exquisite Fettleber vorhanden und das Ferment complet zerstört. Es soll hinzugefügt werden, dass kleine wie grosse Mengen Phosphoröl die tryptischen Fermente in ihrer Wirkung im Reagensglas nicht zu hindern scheinen. Ohne eine weitere Erklärung zu geben, wollen wir nur feststellen, dass die P.-Vergiftung die Bildung des tryptischen Fermentes der Leber unterdrückt.

Die Peptone aus Seidenfibroin passiren bei subcutaner Injection die Niere nicht oder nur in verschwindend geringen Spuren, wie sich durch die scharfe Biuret- und Millon'sche Reaction leicht verfolgen lässt. Auch dieses Verhalten hatte zum Aufsuchen weiterer tryptischer Fermente im Organismus angeregt, ebenso wie das Verhalten des Glycylglycins im Organismus.

Auffällig ist die schwere Diffundirbarkeit des Leberfermentes. Wie von anderen Fermenten bereits bekannt, diffundirt auch das tyrosinabspaltende Enzym in der Weise, dass es zunächst in der Nähe der Membran bleibt. Das tryptische Ferment der Leber ist überhaupt nur dialysirbar in irgendwie beträchtlichen Quantitäten, wenn man für kräftige Bewegung durch Rührwerk und Schüttelapparate, am besten bei 40° Sorge trägt. Der Contrast gegenüber dem diastatischen Ferment tritt hier klar in Erscheinung.

Anhangweise wollen wir eine Notiz über die Bestimmung der Aminosäuren im Harn, die Naphtalinsulfochloridreaction, geben.

Die Herstellung der Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren wurde zuerst von Emil Fischer und Bergell[1]) eingehend beschrieben, auch ist die Methode unmittelbar nach der Auffindung für die Harnanalyse verwandt worden und quantitativ zugesetzte Glycinmengen wieder isolirt und bestimmt worden. Eine Reihe sog. Modificationen zeigt insofern denselben Typus, als sie die Methode ohne wesentlichen Effekt umständlicher gestaltet. Daher empfehlen auch Abderhalden und Schittenhelm[2]) mit Recht die Ausführung nach den ursprünglichen Angaben. Einfache Entfärbungen mit geringen Mengen Bleiacetat, Thierkohle etc. ist natürlich etwas vorteilhafter und sauberer wie Samuely[3]) erwähnt. Bezüglich anderer Aenderungen der Bestimmung ist zu erwähnen, dass Anwesenheit von Salzen nicht schadet. Will man dieselben dennoch fortschaffen, ist zu empfehlen, bei saurer Reaction in Aether aufzunehmen und diesen nach dem Waschen mit Wasser mit alkalischem Wasser auszuschütteln, das Verdampfen des Aethers ist zu vermeiden. Nöthig oder zweckmässig ist diese Modification kaum. Langes Schütteln mit viel Alkali muss übermässig viel

1) Emil Fischer u. Peter Bergell, Ueber die β-Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 35. 3779. 1902.

2) Abderhalden u. Schittenhelm, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1906. 47, 340.

3) Samuely, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1906. 47, 376.

Chlorid verseifen und führt zu zweifelhaften Resultaten, die man verschieden erklären kann, wie Abderhalden und Schittenhelm (l. c.) mit grosser Sorgfalt und Mühe nachwiesen. Von wirklich zweckmässigen Modificationen kennen wir nur die, deren wir uns seit einiger Zeit für die Harnanalyse bedienen: HCl-Phosphorwolframsäurefällung, Schütteln des Filtrats auf der Maschine mit Baryt, Baryt als Schwerspath entfernen und Reaction in gewohnter Weise. Diese Handgriffe verzögern die Methode kaum. Auf diese Weise erhält man oft Fällungen wie in reinen wässerigen Lösungen von Aminosäuren. Koch- und Glaubersalz stört garnicht. Wir erwähnen diese selbstverständliche Modification, welche NH_3 und basische Produkte wegschafft, nur mit Rücksicht auf die Literatur. Was die Frage der „quantitativen Bestimmung" anbetrifft, so stehen wir auf dem Standpunkt, dass eine präparative, keine analytische Methode vorliegt. Eine präparative Methode, die bei exactestem Arbeiten 95 pCt. der Theorie bietet, ist trotzdem keine Analyse. Insofern besteht ein Analogon in der Geschichte der physiologischen Chemie zu dem gescheiterten Versuch Baumann's die Benzoylirung des Traubenzuckers zu einer Analyse zu gestalten. Das Naphtalinsulfochlorid durch andere Reagentien zu ersetzen, dürfte nur im Specialfalle gerechtfertigt sein. Krystallisationskraft und genaue Kenntniss der Eigenschaften lässt die Naphtalinsulfaminosäuren gegenüber analogen Derivaten dominiren. Weitere Angaben von Interesse können wir über diese Frage nicht beibringen.

Neuerdings ist es auch gelungen nachzuweisen, dass das synthetisch aus dem Chloracetyl-d-l-Alanin durch wässeriges Ammoniak nach den Methoden E. Fischer's hergestellte Glycyl-d-l-Alanin von dem Ferment der Leber in der Weise angegriffen wird, dass Aminosäuren und zwar auch optisch active Aminosäure frei wird.

XXXII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Heidelberg.

Versuche über die Saugwirkung des Herzens.

Von

R. von den Velden,

ehem. Assistent des Instituts, z. Z. Assistent an der medicin. Klinik in Marburg a. L.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Die alte Streitfrage, ob das Herz nicht nur als Druck-, sondern auch als Saugpumpe im Kreislauf wirke, schien durch die Untersuchungen von Goltz und Gaule[1]) zu Gunsten der Doppelfunction des Herzens entschieden zu sein. Denn aus den negativen diastolischen Drucken, die von diesen Autoren im rechten und linken Ventrikel mit Hilfes eines Minimumventiles gefunden wurden, glaubte eine grosse Anzahl von Physiologen auf das Vorhandensein einer Saugung schliessen zu müssen, die nicht nur im Herzen selbst, sondern auch für den Kreislauf ihre Wirksamkeit entfaltet. Andere Beobachter, namentlich de Jager[2]), konnten bei demselben Vorgehen die Angaben von Goltz und Gaule bestätigen, und es ist auch in die Richtigkeit ihrer thatsächlichen Befunde kein Zweifel zu setzen. Doch existirt, soweit sich die Literatur übersehen lässt, nach dieser Arbeit keine einzige experimentell erhärtete Thatsache, die diese Saugwirkung für den Kreislauf wirklich gezeigt hätte. Aus früherer Zeit dagegen verfügen wir über eine Anzahl Untersuchungen, die sich mit der Lösung dieser Frage befassen ohne ausschlaggebende einwandsfreie Resultate in irgend einer Richtung gezeitigt zu haben. Es muss dies um so mehr auffallen, als die Saugung nach den intracardialen Druckbestimmungen von Goltz und Gaule keine kleine ist. Eine abermalige experimentelle Bearbeitung der Frage: Saugt das Herz im Kreislauf? schien mir daher nicht unangebracht.

Zu näherem Studium der ganzen „Diastole-Literatur" muss ich auf das Sammelreferat von E. Ebstein[3]) verweisen. Näher eingehen will ich hier nur auf die oben schon angezogenen Arbeiten, die die speciellere Frage der Herzsaugung behandeln. Sie zerfallen in zwei Hauptgruppen.

---

1) Pflüger's Archiv. XVII. S. 100—120.

2) Pflüger's Archiv. XXX. S. 491—510.

3) Ergebn. d. Physiol. 3. Jahrg. 2. Abth. 1904.

Während die eine die Frage zu erörtern sucht, ob bei der Herzthätigkeit überhaupt negative Druckwerthe nachgewiesen werden können, und die daher sämmtlich mit dem Manometer angestellt sind, glaubte eine Reihe von Autoren das Problem dadurch lösen zu können, dass sie nur die Formveränderung des Herzens beobachteten ohne dabei die Druckwerthe zu berücksichtigen. Es ist klar, dass man auf diesem letzteren Wege über eine eigentliche Saugwirkung gar nichts erfahren kann, und wir wollen zunächst diese Arbeiten hier anführen, um dann die eigentlich allein in Betracht kommenden Manometerversuche zu besprechen.

Johnson[1]) und Chassaignac[2]) beobachteten, dass ein in einem „Gefäss mit Wasser“ spontan schlagendes Herz (Schildkröte, Katze und Hund) sich mit Wasser anfüllte und dies auch wieder herausbeförderte, woraus sie auf eine Saugwirkung des Herzens schlossen. Dieser Schluss ist jedoch kein zwingender, da ein Herz, das allseitig von Wasser umgeben ist, sich natürlich ebensogut wieder ausdehnen und mit Wasser füllen kann, wie wenn es sich in der Luft befände und sich mit Luft anfüllte. Ferner konnte Fick[3]) an einem unter Wasser gehaltenen Warmblüterherzen den normalen Kreislauf durch dieses Herz dadurch nachnahmen, dass er das Herz mit den Händen rhythmisch comprimirte. Fick schloss aus diesem Versuche, aus dem sich in Wirklichkeit nur ergiebt, dass das Herz auch unter Wasser seine Form ändern kann, nichts für das lebende Herz. Schliesslich ging Luciani[4]) so vor, dass er einen Troicart in der Gegend der Herzspitze in den linken Ventrikel einstiess und in einer, mit diesem verbundenen horizontalen Glasröhre bei jeder Diastole ein schwaches Zurückweichen des während der Systole in diese Röhre herausgetriebenen Blutes constatiren konnte, die sich ausserdem bei Vagusreizung stärker ausprägen sollte. Diesen Befund verwandte er nicht nur als Stütze für die Annahme einer Ansaugung durch den linken Ventrikel, sondern sogar für eine active Diastole, während wir darin keine zwingende Nothwendigkeit finden können, das eine oder das Andere zu folgern. Das Zurückweichen der Flüssigkeit in der horizontalen Glasröhre ist nur der Ausdruck einer Volumzunahme der Kammerhöhle, nicht aber der Ausdruck einer Saugwirkung durch dieselbe.

Damit sind die Versuche erschöpft die durch Beobachtung einer Formveränderung oder auf dem Wege der Volummessung eine Ansaugung constatiren wollen. Auf diese Weise kann die Ansaugung jedoch, wie auseinandergesetzt wurde, nicht festgestellt werden.

Die anderen Untersucher wandten zur Lösung dieser Frage die Druckmessung an. An erster Stelle ist hier Fick[5]) zu erwähnen, der im Anschluss an sein oben geschildertes Vorgehen, den weiteren Versuch unternahm, an einem überlebenden in „Salzwasser“ von 30° gehaltenen Herzen, nach Unterbindung der Vena cava superior, in die Vena cava

---

1) Citirt bei Philip, Med. chirurg. transact. XII. 1823. London.

2) Nach Hérard, Archive générale de médecine. 1854. V. 3.

3) J. Müller, Archiv f. Anat. u. Physiolog. 1849. S. 283.

4) Luciani, Physiologie des Menschen. 2. Aufl. Bd. 1. Deutsch Verworn.

5) l. c.

inferior ein Salzwassermanometer einzubinden. Das „kräftig schlagende Herz“ vermochte jedoch keine Ansaugung auszuüben. In dem freien Schenkel des Wassermanometers blieb der Wasserspiegel genau in der Höhe des Herzens stehen. Dieser Befund schien nach Fick's Ansicht dem früheren zu widersprechen und er deducirte daraus nur eine verschiedene Elasticität der Ventrikelwände im Leben und post mortem, wohl ohne die Aenderung seiner Versuchstechnik genügend in Betracht gezogen zu haben. Hierzu muss erwähnt werden, dass in beiden Fick-schen Versuchen das Herz nicht unter normalen Ernährungsbedingungen stand, wie wir sie heutzutage am herausgenommenen Organ schaffen können (Langendorff), und dass infolgedessen eine Verschleierung feinerer Unterschiede in der Ansaugung hätte eintreten können.

Die ferneren Untersuchungen wurden mit Hilfe der Druckmessung am lebenden Thier vorgenommen, und hier sind an erster Stelle zu erwähnen Wedemeyer und Günther[1]). Sie banden in die Vena jugularis eines Pferdes centralwärts eine Canüle ein, die vermittelst eines absteigenden Glasrohres in ein Gefäss mit Wasser eintauchte. In diesem Glasrohr konnten sie nun eine in einem Spielraum von wenigen Centimetern auf- und absteigende Wassersäule beobachten, deren rhythmische Schwankungen, nach ihren Angaben, nicht nur von der Athmung, sondern auch von der Herzaction abhängen sollten. Diese Versuchsanordnung zeigt uns nur einen nach aussen dislocirten Venenpuls, wie auch schon Kürschner[2]) richtig kritisirte, beweist uns aber nichts für eine Ansaugung durch das Herz, speciell durch den rechten Vorhof.

Ferner müssen hier Versuche Erwähnung finden, die sich mit der Aufzeichnung intracardialer Druckcurven befassen. Diese Curven wurden so gewonnen, dass die Druckschwankungen durch einen in den linken Ventrikel eingeführten Katheter auf elastische Manometer übertragen wurden. Dabei erhielten von Frey und Krehl[3]) stärkere negative Werthe in der Diastole, ebenso Rolleston[4]). In viel geringerem Maasse konnte Hürthle[5]) mit seiner Methode einen solchen negativen Druck in der Kammerdiastole feststellen. Angesichts der Kritik, die neuerdings von O. Frank[6]) an die elastischen Manometer gelegt wurde, ist es jedoch vorerst nicht angängig, aus den negativen Werthen dieser Curven irgend einen Schluss zu ziehen, da es nicht abzusehen ist, ob diese negativen Drucke nicht auf Fehlern durch Schleuderung, Eigenschwingungen u. s. w. beruhen, wie ja schon zum Theil daraus hervorgeht, dass Hürthle mit seinem verbesserten Manometer sehr oft diese negativen Schwankungen vermisste.

Alle diese Versuche vermochten uns also bisher keinen einwandsfreien Aufschluss zu geben, und die Frage nach der Ansaugung war bis

1) Untersuchungen über den Kreislauf des Blutes. Hannover 1828.
2) Wagner's Handbuch der Physiologie. Bd. II. 1844.
3) Dubois' Archiv. 1890. S. 130.
4) Journal of Physiology. III. p. 235.
5) Pflüger's Archiv. Bd. IL. S. 51.
6) Zeitschrift f. Biologie. 1903. S. 445.

jetzt eigentlich überhaupt nicht beantwortet. Demgegenüber stehen nun die Befunde von Goltz und Gaule[1]). Von der rechten Carotis aus führten diese Autoren eine Canüle in den linken Ventrikel (resp. von der rechten Vena jugularis in den rechten Ventrikel), verbanden diese mit einem Minimumventil und einem Manometer und konnten auf diese Weise unter bestimmten Verhältnissen (grössere Hunde, richtige Lage der Canüle u. a. m.) einen starken negativen Kammerdruck in der Diastole feststellen. Andere Autoren [de Jager[2])] bestätigten bei der gleichen Versuchsanordnung diese Beobachtungen[3]).

Auf diesem Wege (mit Hilfe eines Minimumventils) war es also gelungen, in den einzelnen Herzabtheilungen, am stärksten im linken Ventrikel, negative Drucke in der Diastole festzustellen.

Zur Aufklärung dieser widersprechenden Resultate, von denen nur die Befunde von Goltz und Gaule richtig fundirt zu sein scheinen, wurden die nun folgenden Versuche unternommen, unter Vermeidung der oben kritisirten Versuchsfehler und mit Hilfe verbesserter Technik.

Wenn hier und im Folgenden von negativem Druck und von Ansaugung die Rede ist, so beziehen sich diese Ausdrücke nur auf das Herz, niemals auf die für den Kreislauf sehr wichtigen Ansaugungen durch die negativen Drucke im Thorax. Bei den Versuchen am lebenden Thier arbeiteten wir stets am eröffneten Thorax, wodurch diese letzterwähnten Saugwirkungen ausgeschaltet wurden.

Von dem Gedanken ausgehend, dass eine Ansaugung, falls sie überhaupt vorhanden sei, sich dann am deutlichsten documentiren müsse, wenn man die Versuche am leerschlagenden Herzen anstellte, das sich nur aus einer sichtbaren Quelle gegebenenfalls sein Flüssigkeitsmaterial schöpfen konnte, wurde die erste Versuchsreihe am überlebenden, nach Langendorff ernährten Herzen ausgeführt.

1. Versuche am Langendorff-Herzen.

Als Versuchsobject diente das isolirte Katzenherz, welches nach den nöthigen Vorbereitungen (siehe weiter unten) an den von Gottlieb-Magnus[4]) modificirten Langendorff-Apparat[5]) angeschlossen wurde. Um dem störenden Eintritt des Flimmerns vorzubeugen, wurde in einer Anzahl von Versuchen 20 ccm Kampherkochsalzlösung der Speisungsflüssigkeit zugesetzt [Seligmann[6])]. Ebenso wurde in einigen Versuchen die Temperatur des Wasserbades von 37° auf 27—30° C. erniedrigt, um eine zu rasche Schlagfolge zu vermeiden, die nach v. Frey und

1) l. c.

2) l. c.

3) Am Kaninchen hat Tigerstedt bei eröffnetem Thorax in der rechten Kammer das Goltz-Gaule-Phänomen nicht beobachten können. Skand. Arch. 1903. S. 259.

4) Archiv f. experiment. Pharmakologie. Bd. LI. S. 30.

5) Pflüger's Archiv. Bd. LXI. S. 291.

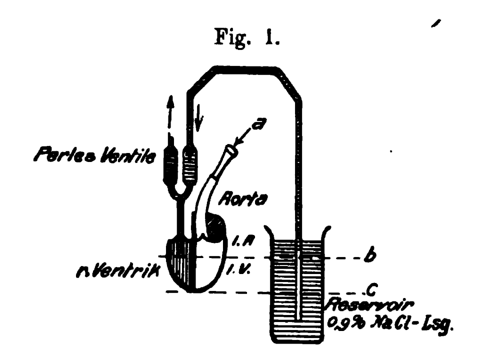
6) Archiv. f. experiment. Pharmakologie. B. LII. S. 333.

Krehl[1]) der Ansaugung hinderlich sein sollte. Beide Maassregeln bewährten sich auf's Beste. Auf weitere Details dieser Technik einzugehen ist hier nicht der Platz.

Zwei Vorversuche, bei denen nach Unterbindung der Vv. azygos und cava superior eine Glascanüle in die Vena cava inferior eingebunden wurde, die in einer Entfernung von wenigen Centimetern in ein Gefäss mit 0,9 proc. NaCl-Lösung tauchte, zeigten keine Spur einer Saugung.

Es wurde daher diese Anordnung verlassen und nach Abtragung des rechten Vorhofes und Unterbindung der Arteria pulmonalis eine offene Glascanüle (Weite 0,5 cm) in den rechten Ventrikel eingeführt, so dass sie etwa ein Drittel des Ventrikels ausfüllte; fixirt wurde die Canüle mittelst einer Tabaksbeutelnaht. Um dem störenden Zufluss von Blut aus den Coronarvenen zu entgehen, der diese Versuche am leerschlagenden Herzen illusorisch gemacht hätte, wurden die Einmündungen dieser Venen in den rechten Vorhof angeschnitten und die

Fig. 1.



a = Anschluss an den Langendorff-Apparat.
b = Höhe der Ausflussöffnung.
c = Tiefster Punkt des rechten Herzens.

Tabaksbeutelnaht so tief unterhalb des Sulcus coronarius angelegt, dass die Venenmündungen oberhalb desselben nach aussen zu liegen kamen. Nach diesen Eingriffen schlägt das Herz in den gelungenen Versuchen auch mit dem rechten Ventrikel kräftig weiter. Der rechte Ventrikel muss zu diesen Versuchen genommen werden, weil am Langendorff-Herzen Versuche am linken Ventrikel wegen der leicht eintretenden Schlussunfähigkeit der Aortenklappen niemals einwandsfrei sind[2]). Die in den rechten Ventrikel eingeführte Canüle stand dann mit einem Minimum- und Maximum-Ventil in Verbindung, so dass der Klappenapparat des rechten Herzens durch einen künstlichen ersetzt war. Als Doppelventile dienten uns hierbei die äusserst fein reagirenden und leicht spielenden Glasventile von Perles[3]), die sonst namentlich bei pharmakologischen Versuchen am Froschherzen Verwendung finden. Das

1) l. c.
2) Schäfer, Festschrift f. Pawlow. Petersburg 1904.
3) Archiv f. experiment. Pharmakologie. Bd. 26. S. 74.

Minimumventil stand mittelst eines Gummischlauches mit einem verstellbaren Reservoir einer 0,9 proc. NaCl-Lösung in Verbindung (siehe Fig. 1). Die rechte Kammer, die Ventile und die verbindende Röhre waren ebenfalls unter Vermeidung jeder Luftblase mit dieser Lösung gefüllt.

Es wurden insgesammt 10 gelungene Versuche in dieser Weise am künstlich durchbluteten, spontan und kräftig schlagenden Herzen angestellt. Niemals konnte dabei eine Ansaugung erzielt werden, d. h. niemals konnte der Wasserspiegel des Reservoirs unter das Niveau des rechten Herzens gestellt werden, ohne dass man dabei nicht sofort die Speisung des rechten Ventrikels aufgehoben hätte. Der Zufluss zum Herzen, erkennbar an dem leicht spielenden Minimumventil und der Förderung des Ventrikelinhaltes aus der Canüle des Maximumventiles, fand nur gut statt bei einem gewissen Gefälle, d. h. bei einem geringen Höherstehen des Reservoirs über der im rechten Ventrikel befindlichen Ausflussöffnung der dort fixirten Canüle. Je stärker dieser Ueberdruck auf der einen Seite war, um so besser war die Füllung des rechten Ventrikels. Ein Protokoll mag für diese angeführten Thatsachen als Beleg dienen.

Protokoll III. 21. December 1905.

Katze, 2500 g. Verblutet, mit 0,9 proc. NaCl-Lösung nachgespült. Zum Speisungsblut Zusatz von 20 ccm Kampher-Kochsalzlösung. Tabaksbeutelnaht unterhalb des Sulcus coronarius im rechten Ventrikel. Abtragung des rechten Vorhofes und Einschneiden der Coronarvenenmündungen. Einführen der Glascanüle (0,5 cm Weite). Sitz der Canüle dicht, in Folge eines übergezogenen Stückes Gummischlauches. Geprüft durch leichtes Anblasen. Minimumventilsystem absolut luftfrei mit 0,9 proc. NaCl-Lösung (37 ° C.) gefüllt. Nach Anschluss des Herzens an den Langendorff-Apparat und das Minimumventil fängt es nach einigen Minuten an kräftig und langsam zu schlagen (Wasserbad 27 ° C.). Anfangs war die aus dem rechten Ventrikel geförderte Flüssigkeit noch etwas sanguinolent, wurde dann klar. Die Dichtigkeit der im rechten Ventrikel eingeführten Canüle war damit sicher gestellt. Bei wechselndem Heben und Senken des Reservoirs ergiebt sich, dass die Flüssigkeitsförderung sofort aufhört, wenn der Flüssigkeitsspiegel tiefer steht als + 1,5 cm über dem tiefsten Punkt des rechten Herzens. Nach Schluss des Versuches wurde der rechte Ventrikel angeschnitten und es ergab sich, dass bei genau derselben Stellung des Reservoirs der Ausfluss aus der Herzcanüle aufhörte. Es hat also eine Saugung durch den rechten Ventrikel nicht stattgefunden.

Bei 5 dieser 10 Versuche haben wir noch während des Versuches vorübergehend eine kleine Modification angebracht, die uns zeigen sollte, ob die schon wieder verlassene Brücke'sche Theorie der Entstehung der Saugwirkung im Herzen sich beweisen liesse. Brücke[1]) schrieb nämlich der Füllung des Coronarkreislaufes eine „herzerweiternde“ Function zu, indem durch den Druck des durch die Herzwände strömenden Blutes gleichsam eine elastische Versteifung der Kammerwände eintreten sollte. Wir haben nun nachgesehen, ob sich ein Unterschied herausstellte, je nachdem das Herz von den Coronargefässen aus durchblutet wurde oder nicht. Wenn man die Absperrung der Blutzufuhr

1) Vorlesung über Physiologie. 2. Aufl. Bd. I. Wien 1875.

nur kurze Zeit vornimmt, so tritt keine besondere Schädigung ein. Das Herz schlägt kräftig und regelmässig weiter und zeigte in allen diesen 5 Versuchen genau dieselben Resultate wie bei ungestörtem Coronarkreislauf.

Ferner lässt sich aus den Resultaten dieser 10 Versuche entnehmen, dass der Zufluss zum rechten Herzen ein besserer war, und das Niveau sich dem Nullpunkt näher einstellte, wenn das Herz langsam schlug, als bei beschleunigter Herzaction. Es führte dies dazu, dass bei einigen Versuchen das Wasserbad, wie schon oben erwähnt, auf einer Temperatur von 27—30° C gehalten wurde, um das Optimum der Versuchsanordnung zu erhalten.

Schliesslich wurde in einem Versuch zur Prüfung der Angabe Luciani-Stephani's[1]), Vagusreiz verstärke die Ansaugung, Muscarin dem Durchströmungsblute zugesetzt, nachdem das Niveau festgestellt war, bei welchem der Zufluss aus dem Reservoir in die rechte Herzkammer gerade aufhörte. Die Muscarinwirkung trat prompt ein und führte zuerst zur Pulsverlangsamung, dann zum diastolischen Stillstand. Es war aber selbst in den ersten Anfangsstadien am Minimumventil keine Spur einer Bewegung zu sehen, die zu Gunsten einer verstärkten Ansaugung gesprochen hätte.

Alle diese Versuche zeigen übereinstimmend, dass am spontan schlagenden Langendorff-Herzen mit und ohne vorhandenen Coronarkreislauf, weder in den grossen Venen, noch im rechten Ventrikel bei dieser Versuchstechnik eine Ansaugung nachgewiesen werden kann. Vielmehr gehorcht der Zufluss hierbei rein den Gesetzen der Hydrostatik.

Dagegen gelang es durch rythmische kräftige Compressionen des Herzens mit der Hand sowohl im abgestorbenen wie im noch schlagenden Zustande eine richtige Ansaugung hervorzurufen, die im günstigsten Falle aus einer Niveauhöhe des Wasserreservoirs von 25 cm erfolgen konnte. Einige Male war diese künstliche Ansaugung, am gleichen Herzen, stärker am abgestorbenen Präparat, wie vorher am noch lebenden. Es kann also nach einer kräftigen Compression des Herzens von aussen eine Ansaugung hervorgerufen werden.

Sehen wir von dieser letzten Thatsache ab, und überblicken wir die rein negativen Befunde dieser Versuchsreihe, die den früheren Untersuchungen, namentlich dem zweiten Fick'schen Versuch entsprechen, so muss dies mit Rücksicht auf die von Goltz-Gaule eruirten Thatsachen auffallend erscheinen. Bevor man aber aus diesem Fehlen der Saugung weitere Schlüsse zog, mussten erst verschiedene Zweifel, die man namentlich in die Technik setzen konnte, beseitigt werden. Der Gedanke lag nahe, dass selbst das Langendorff-Verfahren für diese Untersuchung nicht die geeignete Methode sei und es wurde deshalb die entsprechende Versuchsanordnung auf das lebende Thier übertragen.

---

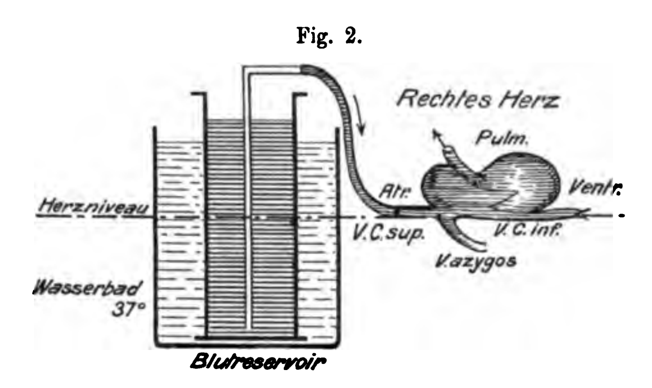
1) Siehe Ebstein's Referat. l. c. S. 52—53.

2. Versuche am lebenden Thier.

Als Versuchsthiere dienten wiederum, bis auf einige Schlussversuche, die noch besondere Erwähnung finden, Katzen. Die vorbereitenden Operationen (Thoraxspaltung u. s. w.), wurden in tiefer, der nachfolgende Versuch in schwächerer Aethernarkose unternommen. Nähere Angaben finden sich in den Protokollen weiter unten. Es wurden auf diese Weise an 27 Katzen und 3 Hunden Versuche vorgenommen.

Die zunächst folgenden Versuche sollten die principielle Hauptfrage entscheiden, ob das im Thier gelassene Herz im Kreislauf eine Ansaugung ausübt. Dazu musste das Herz von einem gegebenen Zeitpunkte an sein Blut nicht mehr aus den grossen Körpervenen, sondern aus einem feststehenden Reservoir beziehen und nun musste festgestellt werden, bis zu welcher Niveauhöhe das Herz aus diesem Reservoir sein Blut auszuschöpfen vermochte. Zu diesem Zweck wurde in die Vena cava superior eine grössere Glascanüle (0,4 cm Weite) centralwärts eingebunden. Diese stand durch einen Gummischlauch mit einem senk-

Fig. 2.



rechten Glasrohr in Verbindung, welches bis auf den Boden eines Standgefässes reichte, in dem sich defibrinirtes Katzenblut von 37° C befand. Auch die Canüle und die ganze Leitung war mit diesem Blut gefüllt (s. Fig. 2). Die Vena azygos wurde unterbunden und in demselben Augenblick die Vena cava inferior abgeklemmt, in welchem der Zufluss aus dem Blutreservoir durch Oeffnen einer Klemme freigegeben wurde. In einigen Versuchen wurde die Vena cava inferior zwischen der Ligatur und der Leber durchschnitten, um eine Stauung in den Bauchorganen zu vermeiden, so dass das venöse Blut aus der unteren Körperhälfte frei abströmen konnte. Der ganze Kreislauf war auf diese Weise erhalten. Uebte das Herz nun im Kreislauf eine Ansaugung aus, so musste sich diese deutlich an dem Blutreservoir zeigen, der einzigen Quelle, aus der das Herz schöpfen konnte, d. h. das Niveau im Standgefäss musste unter das Niveau des rechten Herzens sinken.

Protokoll XIV. 15. Januar 1906.

1. Katze verblutet. Blut defibrinirt 100 ccm. — 2. Katze, 2000 g, Tracheotomie, künstliche Athmung, Aethernarkose, Eröffnung des Thorax in der Medianlinie, Unterbindung der Vena azygos, Faden um die Vena cava inferior, Vena cava superior

unterbunden, Glascanüle herzwärts. Füllung aller Röhrenverbindungen mit defibrinirtem Blut. Verbindung mit dem Blutreservoir. In demselben Augenblick, in dem die Klemme an der Cava superior geöffnet, wird die Cava inferior abgebunden. Zwischen Ligatur und Zwerchfell wird die Cava inferior durchschnitten, so dass das Blut aus der unteren Körperhälfte abströmen kann. Anfangshöhe des Blutes im Reservoir 15 cm über dem Herzniveau. Bei kräftig schlagendem Herz fliesst das Blut zuerst schnell, dann immer langsamer ein, und bleibt schliesslich genau im Niveau des rechten Vorhofes stehen. Vagusreizung mit faradischem Strome bewirkt geringe Pulsverlangsamung, veranlasst aber weiter keine Aenderung der Niveauhöhe. Das Pericard war vor dem Versuch eröffnet worden.

Protokoll XV. 17. Januar 1906.

50 ccm Katzenblut mit 50 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung auf 37° gehalten. Katze 2300 g. Vorbereitung wie in Protokoll XIV. Pericard nicht eröffnet. Herz schlägt kräftig. Anfangshöhe des Blutes im Reservoir 15 cm über dem Herzniveau, Verlauf genau wie in XIV. Das Blut bleibt genau im Niveau des rechten Vorhofs stehen. Kleine Schwankungen, abhängig von der Hebung und Senkung des Herzens bei der künstlichen Athmung. Vagusreiz bewirkt Pulsverlangsamung, ist aber ohne jeden Einfluss auf das Blutniveau. Nach Abstellen der künstlichen Athmung sinkt das Herz eine Kleinigkeit herunter, das Blutniveau senkt sich um dieselbe Höhe. Keine Spur von Saugung.

Diese Versuche zeigen, ebenso wie zwei weitere, mit genau dem gleichen Resultat angestellte, dass das rechte Herz keine Saugwirkung ausübt, die sich bei Abschluss sämmtlicher anderer Zufuhren in der Vena cava superior documentirt. Es ist sehr überraschend, dass diese einfache Versuchsanordnung, die einwandsfrei die Abhängigkeit des Zuflusses zum rechten Herzen von hydrostatischen Gesetzen beweist, noch keine Anwendung bei einer so häufig ventilirten Frage gefunden hat. Irgend welcher Einfluss auf das Niveau des Blutreservoirs durch elektrische Vagusreizung war nicht zu constatiren.

Es wurde darauf die gleiche Versuchsanordnung auf das linke Herz übertragen, das nach Goltz und Gaule eine bedeutend stärkere Ansaugung ausübt als das rechte, und zwar wurde hierbei die Zuflusscanüle noch näher an den angenommenen Hauptort der Saugung gebracht. Sie wurde durch einen Einschnitt im linken Herzohr so in den linken Vorhof eingebunden, dass ihre Oeffnung gerade über dem Ostium atrio-ventriculare lag, ohne aber die Klappen irgendwie zu berühren. Die nachfolgende Section bestätigte stets diese Lage. Sonst war die ganze Versuchsanordnung die gleiche wie am rechten Herzen. In dem Augenblick, in dem der Zufluss aus dem Reservoir geöffnet wurde, erfolgte die Absperrung der übrigen Blutzufuhr zum linken Herzen durch Massenligatur der beiden Lungenwurzeln.

Protokoll XVI. 19. Januar 1906.

Katze, 2200 g. Tracheotomie. Aethernarkose mit künstlicher Athmung. Vorbereitung wie oben. Einführen der Glascanüle, die bereits mit dem, mit 37° warmem Katzenblut gefüllten Reservoir verbunden und luftfrei gefüllt war, durch einen kleinen Einschnitt des linken Herzohres in den linken Vorhof, durch Ligatur fixirt. Lage über dem Ostium atrio-ventriculare. Abbindung beider Lungenwurzeln mit Massenligatur im gleichen Moment, in dem die Eröffnung der Blutzufuhr aus dem Reservoir erfolgt. Durchschneidung der Vena cava inferior, das Herz schlägt gut, das Blutniveau senkt

sich genau bis zur Niveauhöhe des linken Vorhofs. Reizung des Vagus bei deutlicher Pulsverlangsamung ohne sichtlichen Einfluss auf das Niveau. Section ergibt die Lage der Canüle im linken Vorhof oberhalb des Ostium atrio-ventriculare.

Dieser Versuch, der mit dem gleichen Resultat wiederholt wurde, gab also für den linken Vorhof den gleichen Befund wie die vorhergehenden Versuche für die Vena cava superior. Im linken Vorhof fand durch den Ventrikel keine Spur von Ansaugung in der Ventrikeldiastole statt. Auch hier zeigte die Vagusreizung keinen Einfluss auf die Saugung.

Es ist also mit diesen Versuchen eindeutig am lebenden Thier das Fehlen einer Saugwirkung des rechten und linken Herzens auf den Kreislauf nachgewiesen. Die am Langendorff-Herzen gewonnenen Resultate werden dadurch verificirt und die sämmtlichen Versuchsergebnisse stehen zunächst in absolutem Widerspruch mit den Thatsachen der negativen Kammerdrucke, wie sie Goltz und Gaule erhielten. Es müsste denn sein, dass diese diastolischen Minusdrucke nur am Hundeherzen, nicht aber am Katzenherzen auftreten, eine Möglichkeit, die sich a priori nicht von der Hand weisen lässt, da Goltz und Gaule ausdrücklich erwähnen, dieses Phänomen nur bei kräftigen Hunden und unter ganz bestimmten Bedingungen (s. u.) erhalten zu haben. Die nächste Aufgabe bestand also darin, das Goltz-Gaule-Phänomen im linken Ventrikel des Katzenherzens nachzuweisen. Anfangs von der rechten Carotis, später vom Truncus anonymus aus, wurde ein Metallkatheter (knapp 0,2 cm weit) in das linke Herz eingebracht. Dabei wurde jedesmal vorsichtig vermieden, eine Verletzung der Aortenklappen zu veranlassen. Dieser Metallkatheter stand unter Zwischenschaltung des schon oben angeführten Perles'schen Minimumventils mit einem Wassermanometer in Verbindung. Das ganze System wurde nach den verschiedensten Vorversuchen schliesslich stets mit 0,9 proc. NaCl-Lösung gefüllt. Die technischen Schwierigkeiten dieser ganzen Versuchsanordnung sind bei der Katze die gleichen, wie sie von Goltz und Gaule für den Hund geschildert werden. Es gelang mit dieser Versuchsanordnung 7 Mal eine Ansaugung von minus 2 bis zu minus 10,5 cm Wasser im linken Ventrikel des Katzenherzens nachzuweisen. 10 Mal blieb der Wasserspiegel im freien Manometerschenkel, genau in der Höhe des Herzens, und einmal sogar bei plus 5 cm stehen. Dieser verschiedene Ausfall der Versuche entspricht vollkommen den Angaben Goltz-Gaule's für den Hund, die auch in einer Reihe von Fällen das Auftreten des Minusdruckes vermissten. Von ganz besonderem Interesse war ausserdem die Abhängigkeit der Saugung von der Lage der Canüle. Schon eine kleine Lageveränderung konnte die beste Saugung augenblicklich zum Verschwinden bringen.

Damit war also der Beweis erbracht, dass auch im Katzenherzen, geradeso wie beim Hunde, bei günstiger Lage der Canüle, kräftiger Herzaction und sonstigen vorerst nicht übersehbaren Gründen das Goltz-Gaule-Phänomen deutlich auftreten konnte. Wir stehen hier also vor einem scheinbaren Widerspruch zweier zweifellos richtiger Thatsachen: dem Fehlen einer Saugwirkung des Herzens im isolirten Zustande wie

im Kreislauf, gegenüber dem Auftreten eines Minusdruckes bei der Goltz-Gaule'schen Versuchsanordnung.

Die nicht zu leugnende Inconstanz der durch das letztere Verfahren erzielten Resultate, im Vergleich mit den stets übereinstimmenden Befunden über das Fehlen einer Saugung bei allen anderen Versuchsanordnungen, liess den Gedanken aufkommen, dass dieser negative Druck bei der Diastole mit einer Ansaugung durch das Herz gar nichts zu thun habe, dass er gar nicht der Effekt der diastolischen Herzerweiterung oder besser Herzerschlaffung sei, sondern von anderen Momenten abhänge. Und zwar käme hier in erster Linie in Betracht das in das Herz einströmende Blut. Bei der Goltz-Gaule'schen Anordnung wird nämlich der Katheter in das Innere der Herzkammer eingeführt, in welcher bei den verschiedenen Phasen der Herzthätigkeit ein äusserst rasches Strömen von Flüssigkeit in den verschiedensten Richtungen statt hat. Alle Drucksteigerungen können in Folge des Minimumventils nicht auf das Manometer wirken. Wenn aber die Flüssigkeit rasch an der Mündung der Canüle vorbeiströmt, so muss sie bei bestimmten Richtungen eine Ansaugung auf den Inhalt der Canüle und damit auch auf das Manometer ausüben, gerade so wie bei den Pitot'schen Röhrchen eine Ansaugung stattfindet, und wie es in etwas anderer Weise bei der Bunsen'schen Wasserstrahlpumpe eintritt. In welcher Phase dieses erfolgt, lässt sich natürlich schwer sagen. Möglich wäre es z. B., dass, wenn der Katheter von der Carotis aus in das linke Herz geführt wird, er den Schluss der Aortenklappen zum wenigsten so weit stört, dass im Beginn der Diastole etwas Blut mit grossem Gefälle in den Ventrikel zurückstürzt und im Strom an der Katheteröffnung vorbei eine Saugwirkung ausübt. Dies ist aber nur eine von den vielen Möglichkeiten. Es könnte somit also das Goltz-Gaule-Phänomen mit Hülfe der Saugung durch strömende Flüssigkeiten erklärt werden.

Somit wäre der Beweis zu erbringen, dass die Saugung im Katzenherzen mit der Absperrung des Blutzuflusses ihr Ende erreicht, nach Eröffnung des Blutzuflusses jedoch wieder eintritt. Der letztere Versuch war nothwendig zum Beweise dafür, dass weder Herz noch Kreislauf so tief durch diesen Eingriff der Blutabsperrung geschädigt waren, dass man den während derselben erhobenen Befund in Zweifel ziehen konnte.

Diese Versuche wurden sämmtlich am linken Ventrikel des im Kreislauf schlagenden Katzenherzens angestellt. Die Absperrung der Blutzufuhr erfolgte auf ein gegebenes Zeichen durch Abklemmung der Arteria pulmonalis mittelst Wollfadens und Ligaturstäbchens. Die Dauer der Abklemmung betrug längstens eine halbe Minute. Im Uebrigen war die Versuchsanordnung die gleiche wie oben zum Nachweis des Goltz-Gaule-Phänomens am Katzenherzen.

Es wurden 7 derartige Versuche an 7 Katzen und 6 an 3 Hunden angestellt. In 2 der 7 Katzenversuche wurde nach Abklemmung der Arteria pulmonalis die vorher constatirte Saugung völlig aufgehoben. Während also der negative Druck im linken Ventrikel bei einströmendem Blute minus 8 resp. minus 4 cm Wasser betrug, stellte

sich nach der Abklemmung der Pulmonalis das frisch aufgefüllte Manometer genau im Herzniveau ein. Die durch die kurze Abklemmung für Herz und Kreislauf der Katze gesetzte Schädigung musste jedoch zu gross sein, da es in diesen Versuchen nicht gelang, nach Lösung der Pulmonalabklemmung wiederum wie zu Anfang eine Saugung zu constatiren. In den übrigen 5 Katzenversuchen gelang es nicht, eine Saugung nachzuweisen, auch Vagusreizung vermochte nicht das Manometerniveau unter den Nullpunkt zu senken. Während und nach der Pulmonalabklemmung stellte sich in diesen Versuchen dann ebenfalls stets das Manometer stets auf das Herzniveau ein.

Da hier keine ganz einwandsfreien Resultate zu erzielen waren, so wurden an Stelle der Katzen Hunde zu den Versuchen genommen. Die Versuchsanordnung war die nämliche, und ich lasse gleich ein Protokoll folgen.

Protokoll XL. 5. März 1906.

Hund, 12 kg. Aethernarkose, künstliche Athmung. Thoraxspaltung in der Medianlinie. Keine Blutung. Arteria mammaria sinistra unterbunden und durchschnitten. Eröffnung des Pericards; um die Arteria pulmonalis wird ein Wollfaden mit Ligaturstäbchen gelegt. Stumpfe Präparation des Truncus anonymus, der peripher unterbunden wird. Centralwärts Glascanüle eingeführt, die mit einem Wassermanometer mit zwischengeschaltetem Minimumventil in Verbindung steht. Das ganze System ist unter Vermeidung jeglicher Luftblasen mit 0,9proc. NaCl-Lösung gefüllt. Die Glascanüle wird ohne Verletzung der Aortenklappen in den linken Ventrikel eingeführt.

1. Saugung bis mindestens minus 18 cm unter das Herzniveau.

2. Saugung unterbrochen, Manometer frisch aufgefüllt, Abklemmung der Arteria pulmonalis. Das Manometer stellt sich genau in der Höhe des Herzniveaus ein.

3. Lösung der Pulmonal-Absperrung. Nach wenigen Schlägen setzt die Saugung an dem frisch aufgefüllten Manometer wiederum ein, bis mindestens minus 18 cm unter das Herzniveau.

Bei Verlängerung der Schlauchleitung konnte das Goltz-Gaule-Phänomen bis minus 45 cm unter dem Herzniveau nachgewiesen werden.

Dieser Versuch, mit dem die 5 anderen Hundeversuche übereinstimmen, beweist schlagend die Abhängigkeit des Goltz-Gaule-Phänomens von dem Einströmen des Blutes in das Herz. Bei Absperrung der Blutzufuhr durch Pulmonalabklemmung gehorcht die Zufuhr aus dem Manometer rein den Gesetzen der Hydrostatik, um sofort wieder in eine „Saugung" sich zu verändern, wenn die Blutzufuhr durch Lösung der Pulmonalklemme wieder eröffnet wird.

Hiermit hat also das Goltz-Gaule-Phänomen seine Erklärung gefunden. Es hat demnach nichts mit einer Ansaugung durch den Ventrikel zu thun, sondern steht allein in Abhängigkeit von dem einströmenden Blute. Damit stimmt auch die Inconstanz dieses Phänomens, vor Allem die Abhängigkeit von der Lage der Canüle (siehe oben) überein. In diesem Zusammenhang ist es auch von Interesse, dass eine erloschene „Saugung" durch Adrenalininjection wieder hervorgerufen werden kann, denn es ist natürlich, dass das Blut erst dann

den Saugungseffect hervorrufen kann, wenn es in einem gewissen Gefälle (von der Aorta?) eindringt.

Bestände nun aber ausser dieser durch den Blutstrom hervorgerufenen Saugung noch eine Ansaugung durch den Ventrikel selbst, so hätte sich diese nach der Pulmonalabklemmung erst recht zeigen müssen; denn da die venöse Blutzufuhr abgestellt worden war, hätte jetzt der Ventrikel seine Flüssigkeit aus dem Manometer beziehen müssen. Niemals war aber davon auch nur die geringste Spur nachzuweisen. Es ergiebt sich demnach daraus, dass eine Ansaugung durch das Herz nicht stattfindet, dass das Herz also im Organismus nur die Rolle einer Druckpumpe spielt und das Blut in das Herz nur durch hydrostatische Momente hineinbefördert wird, dass ausser den wichtigen Momenten, des negativen Druckes im Thorax und des Einflusses der Athmung, die einfache „vis a tergo" eine recht bedeutende Rolle spielt, lässt sich leicht nach Unterbindung einer grösseren Vene an deren starken peripheren Anfüllung constatiren. Die gleichen Beobachtungen macht man am rechten Herzen bei Abklemmung der Arteria pulmonalis, und schliesslich konnten wir in den Versuchen, in denen die Vena cava inferior durchschnitten wurde, beobachten, wie sich aus der peripher gelegenen Oeffnung ein starker constanter Strom in die Brusthöhle ergoss.

Nur noch mit wenigen Worten sei endlich der „diastolischen Function" des Nervus vagus gedacht, die ihm von Luciani-Stefani zugeschrieben wurde. In keinem einzigen Versuche konnten wir constatiren, dass Vagusreizung, deren Effect an der verlangsamten Herzaction deutlich zu sehen war, eine richtige Ansaugung hervorgerufen hatte. Zwei Mal war zu constatiren, dass bei schnellschlagendem Herzen die Flüssigkeit weniger gut in das Herz einströmte als bei langsamer Schlagfolge infolge von Vagusreizung. Niemals aber kam es dabei zu einer Ansaugung. In einem Versuche mit deutlichem Goltz-Gaule-Phänomen wurde dieses sogar durch Vagusreizung sichtlich abgeflacht. Aus dieser kurzen Uebersicht geht hervor, dass der Vagus keineswegs ein „diastolischer Nerv" im Sinne der italienischen Autoren sein kann.

Herrn Professor R. Magnus, der mich bei dieser Arbeit jederzeit in liebenswürdigster Weise durch Rath und That unterstützt hat, möchte ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Resultate.

1. Am kräftig schlagenden isolirten Katzenherzen kann weder in der Vena cava inferior, noch im rechten Ventrikel eine Ansaugung nachgewiesen werden.

2. An dem im Kreislauf schlagenden Katzenherzen lässt sich bei offenem Thorax weder in der Vena cava superior, noch im linken Vorhof bei Absperrung jeglicher anderer Blutzufuhr eine Ansaugung aus einem eingeschalteten Blutreservoir beobachten.

3. Die von Goltz und Gaule am Hundeherzen mittelst Minimumventils constatirte Ansaugung ist auch am Katzenherzen deutlich vorhanden; sie ist jedoch nicht der Ausdruck einer Ventrikelansaugung, sondern wird durch das einströmende Blut veranlasst.

4. Das Herz wirkt also nicht als Saug-, sondern nur als Druckpumpe im Kreislauf.

5. Der Nervus vagus ist nicht als diastolischer Nerv in dem Sinne anzusehen, dass er eine diastolische Ansaugung hervorrufen könnte.

XXXIII.

Aus der II. med. Klinik der Universität Berlin.

Ueber den Stoffwechsel bei Tuberculose, mit besonderer Berücksichtigung des Sputums.

Von

Dr. **Johann Plesch**
aus Budapest.

Von dem Gedanken ausgehend, dass bei der Tuberculose eine beträchtliche Stoffausscheidung mit dem Sputum stattfindet, habe ich mir die Aufgabe gestellt, bei Tuberculösen in diesem Sinne Stoffwechselversuche anzustellen. Trotzdem der Gedanke nahe liegt, bei einer Krankheit, die mit steter Abmagerung der Kranken einhergeht, den Stoffverbrauch und das Stoffdeficit festzustellen, ist über dieses Thema und über die Betheiligung des Sputums bei dem Stoffverlust in der Litteratur, soweit sie mir zugänglich war, sehr wenig vorzufinden. Ueber Stoffwechsel bei Tuberculösen liegen Arbeiten von Senator, v. Noorden, Ott, Mitulescu, Mircoli und Soleri u. A. vor. Aber auch diese Autoren berücksichtigen nicht die Betheiligung des Sputums am Gesammt-Stoffwechsel und haben auch nicht den Gesammt-Energieumsatz durch directe Untersuchung festgestellt.

Ueber die chemische Zusammensetzung des Sputums sind zahlreiche Analysen bekannt, von denen aber nur in einer Arbeit auf die Bedeutung des Stoffverlustes für den Organismus hingewiesen wird. Renk untersuchte das Tuberculosesputum, stellte aber keinen allgemeinen Stoffwechselversuch an, sondern berechnete auf Grund seiner gefundenen Stickstoffwerthe und aus den schematischen Zahlen Voit's den ungefähren Eiweissverlust des Körpers. Er fand im Durchschnitt täglich 0,75 g N-Verlust durch das Sputum bei Phthisikern, was nach seiner Berechnung 6 pCt. des Stickstoffverbrauches des Hungernden und 3,8 pCt. des wohlgenährten arbeitenden Mannes entspricht. Dass diese Zahlen der Willkürlichkeit nicht entbehren, ist leicht ersichtlich. Rechnerisch lässt sich ein Stoff- und Energieumsatz aus dem Stickstoffgehalt allein nicht feststellen, da doch der Energiewerth noch von den Fett- und Kohlenwasserstoffen in hohem Maasse abhängig ist. Ich habe darum in jedem Secret und Excret sowie in der Nahrung den Calorienwerth gesondert bestimmt.

Die Calorimetrie des Sputums ist meines Wissens bisher noch nicht ausgeführt worden. In wiefern diese zu beachten ist, soll der folgende

Stoffwechselversuch zeigen. Zu meiner Untersuchung wählte ich mir den Patienten, dessen Krankengeschichte ich im Folgenden zusammenfassen kann:

Anamnese. Herr G., Postbote. 25 Jahre alt. Hereditär nicht belastet. War Soldat. Frau und ein Kind sind gesund. P. hatte stets sein Auskommen. Von Kinderkrankheiten hat er Masern, Scharlach und Diphtherie überstanden. Als Soldat wurde er von einem Pferde in die linke Seite geschlagen. Im Sommer 1905 beobachtete P. zum ersten Male Athembeschwerden und in der Folge starken Husten mit eiterigem Auswurf, Nachtschweisse, heftige Schmerzen in der Brust beim Athmen. Einmal soll wenig Blut dem Sputum beigemengt gewesen sein. Vom 1. Januar 1906 war Patient arbeitsunfähig. Die Stiche rechts in der Brust wurden heftiger, der Auswurf mehrte sich und auch Fieber ist aufgetreten. Aufnahme in die Charité am 11. Februar 1906. Potus, Nicotin, venerische Infection wird nicht zugestanden.

Status praesens. Patient mittelgross. Musculatur und Fettpolster sehr reducirt. Am Hals haselnussgrosse Drüsen. Thorax lang, schmal, Brustumfang r. 44/43, l. 43/42. Bei der Athmung bleibt die linke Thoraxhälfte zurück.

Lungengrenzen. Rechts vorn unten 5. Rippe. Links vorn unten 11. Dornfortsatz. Rechts hinten unten Dämpfung. Percussion: Vorne über der rechten Spitze Dämpfung, ebenso im ersten Intercostalraum, dieselbe hellt sich weiter nach unten auf, beginnt wieder am oberen Rand der 5. Rippe. Ueber der linken Spitze Schallverkürzung. Hinten über der rechten Spitze bis zur Mitte der Scapula Dämpfung, die sich hier etwas aufhellt. Vom 6. Dornfortsatz nach abwärts relative Dämpfung. Ueber der linken Spitze Schallverkürzung. Hinten über der rechten Spitze bis zur Mitte der Scapula Dämpfung, die sich hier etwas aufhellt. Vom 6. Dornfortsatz nach abwärts relative Dämpfung. Rechts hinten unten eine 2 querfingerbreite absolute Dämpfung. Ueber der linken Spitze Schallverkürzung. Auscultation: Ueber der linken Spitze feinblasiges crepitirendes Rasseln, über der ganzen linken Seite klein- bis grossblasige klingende Rasselgeräusche. Ueber der rechten Spitze amphorisches Athmen. Rechts hinten unten leises vesiculäres Athmen mit klingenden Rasselgeräuschen, spärliches Reiben. Daselbst der Stimmfremitus abgeschwächt. Herzgrenzen: Oberer Rand der 4. Rippe, Mitte des Sternums, 1 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie. Der erste Ton an der Spitze unrein, sonst nichts Abnormes. Puls von geringer Spannung. Abdomen nirgends druckempfindlich. Sputum gelblich grün, schleimig-eitrig, geballt, enthält viel Tuberkelbacillen. Im Urin Spuren von Eiweiss, kein Zucker, Diazoreaction positiv. Körpergewicht 54 Kilogramm. Fieber steigt täglich bis 40,1, mit Remissionen bis 36,2. Puls 100—160, Respiration 20—38 pro Minute.

Totale Section konnte nicht gemacht werden. Der Darm wurde durch die erweiterte Mastdarmöffnung herausgeholt. Ausser einem kleinen 5pfennigstückgrossen Geschwür konnte im ganzen Darmcanal keine wesentliche Veränderung gefunden werden.

Der Stoffwechselversuch dauerte vom 25. März 1906 Mittag bis 28. März Mittag. Schon am 25. zeigten sich schwere Zeichen der Athemnoth, am 29. trat Cyanose auf und Patient ist noch am Abend dieses Tages gestorben. Während des Versuches wurde von Medicamenten Mixt. gummos 200,0, Morph. 0,05 4mal täglich ein Esslöffel gegeben. Das Fieber, der Puls und die Athmung verhielt sich an diesen Tagen: Am 1. Tag Fieber Nachmittags 38,8°, Vormittags 37,4°. Puls 80. Athmung 32. Am 2. Tag Temperatur Nachmittags 38,4°, Vormittags 36,2°. Athmung 32. Puls 120. Am 3. Tag Temperatur Nachmittags 39,3°, Vormittags 38,6°. Athmung 32. Puls 120—100. Stuhlgang täglich einmal reichlich, geformt, ohne pathologischen Schleimbeimengungen.

Patient war für den Versuch darum geeignet, weil er trotz des vorgerückten Stadiums seiner Krankheit sich sehr gut ernährte und dennoch sein Körper rapide verfiel.

Die Nahrung, der Stuhl, das Sputum und der Harn von den Versuchstagen wurde gemischt und jedes für sich mit Thymolalkohol versetzt bis zur Untersuchung aufbewahrt. Wir wissen seit den Untersuchungen von Tangl, dass das Thymol und der Alkohol im Vacuum sich verflüchtigt und somit auch die calorische Bestimmung in keiner Weise beeinträchtigt. Im Folgenden gebe ich die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Materialien und fasse dann diese bei der Berechnung der gesammten Bilanz zusammen.

1. Die Nahrung.

Die Ernährung bestand während der Versuchszeit aus den in der Charité üblichen, allgemein verabfolgten Rationen. Von jedem einzelnen Componenten der Nahrung wurde $^1/_{10}$ Theil abgewogen und zurückgelegt. Patient hatte stets so grossen Appetit, dass er alles ihm Verabreichte verzehrte und ein Zurückwiegen überhaupt nicht nöthig war. Der Patient hat während der 3 Versuchstage verzehrt: 120 g Kalbfleisch, 40 g Rindfleisch, 284 g Eier, 65 g Sauce, 220 g Butter, 400 g Kartoffelbrei, 160 g Erbsengemüse, 40 g Zucker, 400 ccm Milch, 1650 ccm Milchkaffee, 600 ccm Caco, 200 ccm Biersuppe, 355 g Schrippe, 130 g Brod, 120 g Kuchen. Somit ca. 4750 g!

Das gesammelte Nahrungsmaterial wurde vor der Untersuchung filtrirt und der Stickstoff, der Phosphor und der Brennwerth in der Nahrungssubstanz und in der Nahrungsflüssigkeit von einander getrennt bestimmt, wogegen die Fettbestimmung in beiden auf einmal vorgenommen wurde. Die Resultate der gesonderten Untersuchung sind aus dem der Arbeit beigefügten Protokoll ersichtlich. Aus beiden Untersuchungen erhalten wir für die Gesammtnahrung folgende Werthe pro Tag berechnet: N = 11,32 g, P_2O_5 = 2,93 g, Fett = 106,02 g, Calorienwerth = 2520,85 Calorien.

Qualitativ ist somit diese Nahrungszufuhr für eine gute und quantitativ für eine sehr reichliche zu bezeichnen, da das Gewicht der täglich aufgenommenen Nahrung 1578 g betrug, das getrunkene Wasser nicht mitgerechnet.

Der Patient wog 54 kg. Beziehen wir das gereichte Calorienmaterial auf das Körpergewicht, so ergiebt sich, dass der Kranke pro Tag und pro Kilo 46,68 Calorien zu sich genommen hat. Genügen 35 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht nach Voit's und Rubner's Untersuchungen für den angestrengt arbeitenden gesunden Menschen, um sein Energiebedürfniss zu decken, so müssen wir die Zufuhr von 46,68 Calorien bei einem bettlägerigen Kranken als eine sehr beträchtliche erachten. Trotz dieser überaus reichlichen Aufnahme von Nährmaterialien war der dem Körper zugute kommende Antheil verhältnissmässig gering, denn es wurden nur im Ganzen von N 63,61 pCt., von P 54,95 pCt., von Fett 82,58 pCt. und von den Calorien 84,37 pCt. verwerthet. Aber selbst bei

einer so schlechten Resorption fallen noch immer 40,24 Calorien auf 1 Kilogramm des Körpergewichts.

2. Der Koth.

Der Koth wurde regelmässig theils geformt, theils von breiiger Consistenz entleert und zeigte keine pathologischen Schleimbeimengungen. Bacteriologische Untersuchung ist nicht ausgeführt worden. Zur Abgrenzung wurde je 1 g Kohle benutzt. Nach erfolgter Eintrocknung des Kothes im Vacuum blieb 58,93 g[1]) Trockensubstanz zurück.

Der Trockenkoth enthielt 4,12 g N, 1,32 P_2O_5, 18,47 g Fett. Der calorische Werth des Gesammtkothes betrug 348,09 Calorien.

Beziehen wir diese Zahlen auf die Nahrung, so sind unausgenützt ausgeschieden worden:

	aufgenommen	unausgenützt	
		in g	in %
N	11,32	4,12	36,39
P_2O_5 . . .	2,93	1,32	45,05
Fett	106,02	18,47	17,42
Calorien . .	2520,85	384,09	15,63

Es ist dieser Grad der Ausnützung als ein sehr schlechter zu bezeichnen, zumal bei Gesunden die aufgenommene Nahrung bis zu 90 bis 95 pCt. resorbirt wird. Wäre bei unserem Fall eine ausgebreitete Darmtuberculose vorhanden gewesen, so könnten wir uns die schlechte Ausnützung der genossenen Nährstoffe leicht erklären. So aber wurde ausser einem kleinen fünfpfennigstückgrossen Coecalgeschwür keine nennenswerthe anatomische Veränderung im Darme nachgewiesen. Wir können daher mit anderen Forschern, die ebenfalls die herabgesetzte Resorptionsfähigkeit der Tuberculösen beobachtet haben, annehmen, dass durch das Einwirken der Tuberculosetoxine die Vitalität der Darmzellen herabgesetzt wird.

Besonders scheint die Stickstoff- und Phosphorresorption zu leiden. Die Entscheidung, ob der im Koth gefundene Phosphor nur der Nahrung entstammt oder durch die Darmschleimhaut aus dem Organismus ausgeschieden wird, wollen wir dahingestellt sein lassen. Immerhin möchte ich daran erinnern, dass bei der Demineralisation des Körpers und bei Einschmelzung von Knochensubstanz die Ausscheidung der anorganischen Stoffe zum grossen Theil durch die Darmschleimhaut erfolgt.

Die von der Galle, Pankreas, Darmsaft und Schleim stammenden und dem Koth beigemengten Stoffe habe ich bei der Berechnung nicht berücksichtigt, indem es uns lediglich darauf ankommt, festzustellen, wie gross der gesammte Stoffverlust des Körpers ist.

Für die klinische Verwerthung der Beobachtung über die schlechte Ausnützung der Nahrung muss die Thatsache festgehalten werden, dass ca. ein Drittel der genossenen Nährmittel unausgenützt den Darm passirt haben und schon aus diesem Grunde die Ernährung des Phthisikers, wollen wir seinen Wärmehaushalt

1) Sämmtliche folgende Zahlen sind pro Tag berechnet.

decken, wesentlich reichlicher sein muss als die des Gesunden.

3. Der Auswurf.

Der Patient entleerte während seines Krankenhausaufenthaltes sehr reichlich schleimig-eitriges, geballtes Sputum von üblem, säuerlichem Geruch. In der Versuchszeit wurde er gesammelt und, wie schon erwähnt, mit Thymol-Alkohol versetzt, bis zur Untersuchung aufbewahrt. Die Menge von 3 Tagen betrug ca. 750 ccm. Auf die genaue Bestimmung der feuchten Substanz konnte kein besonderer Werth gelegt werden, da die Verdunstung nicht gut zu vermeiden ist und auch der Wassergehalt durch Hinzumengen von Speichel so variabel ist, dass auf die feuchte Menge die gefundenen Werthe schlecht zu beziehen wären.

Für die Analyse schien mir die Untersuchung des feuchten Sputums darum nicht zulässig, weil eine homogene, gleichmässige Mischung nur durch Laugenzusatz zu erreichen gewesen wäre. Da wir aber von den exo- oder endothermischen Verbindungen, die auf Laugenzusatz entstehen, keine sicheren Angaben besitzen und so eventuell die calorimetrische Untersuchung beeinträchtigt werden konnte, zog ich es vor, die Trockensubstanz zu untersuchen.

Das Eintrocknen geschah im Vacuum anfangs bei Zimmertemperatur, später, als der Auswurf bereits kleisterartig eingetrocknet war, bei einer Temperatur von 70° C. Nach tagelangem Verweilen im Vacuum gelang es, das Sputum so einzutrocknen, dass es pulverisirt und in Pastillen geformt werden konnte. Es blieb von 750 ccm Auswurf im Ganzen 66,00 g Trockensubstanz übrig, d. h. täglich 22 g.

In der Trockensubstanz wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt und eine tägliche Ausscheidung von 2,133 g gefunden.

Das P_2O_5 ist mit der Neumann'schen Methode festgestellt. Es sind täglich mit dem Auswurf 0,503 g P_2O_5 ausgeschieden worden.

Die Fettbestimmung hat einen täglichen Fettverlust von 3,24 g (= 15,16 pCt. des Trockensputums) ergeben.

Zur Ermittelung des calorimetrischen Werthes wurde eine abgewogene Pastille in der Berthelot'schen Bombe verbrannt, wobei sich herausstellte, dass täglich 102,82 Calorien mit dem Auswurf dem Körper verloren gehen.

Es ist zwar nicht zulässig, den im Sputum befindlichen N durch Multipliciren mit 6,25 auf Eiweiss umzurechnen. Wollen wir aber approximativ aus den gefundenen N-, Fett- und calorischen Werthen die N-freien Extractstoffe berechnen, bleibt uns kein anderer Weg übrig. Es stellt sich dann die Berechnung 2,133 N $\times$ 6,25 = 13,33 $\times$ 4,1 (Brennwerth des Eiweisses) = 54,67 Calorien. Das Fett hat einen Brennwerth von 9,5 Calorien, somit 3,24 $\times$ 9,5 = 28,78. Bleiben somit von dem gefundenen calorischen Gesammtwerth des Sputums 19,37 Calorien übrig, die nur auf die N-freien Extractstoffe bezogen werden können. Dividiren wir diese Zahl mit dem Brennwerth der Kohlehydrate 4,0, so finden wir für das Trockensputum den Minimumwerth von 4,43 g = 20,13 pCt. für die N-freien Extractivstoffe.

Ich will nochmals betonen, dass diese Berechnung nicht einwandsfrei ist, indem weder die N-haltigen Stoffe, noch das unter dem Sammelnamen „Fett“ zusammengefasste Material den calorischen Werth des reinen Eiweisses resp. reinen Fettes haben. Immerhin können wir auf Grund dieser Berechnung als sicher annehmen, dass das Sputum der Phthisiker N-freie, nicht fettartige Substanzen enthält, die höchstwahrscheinlich der Kohlehydratgruppe angehören, und deren Minimumwerth für unseren Fall 4,34 g mit einem Brennwerth von 19,34 Calorien beträgt.

Die chemische Zusammensetzung des Auswurfes ist bereits seit Mitte des vorigen Jahrhunderts durch die Untersuchungen von Bamberger[1]), Bokai[2]), Biermer, Nasse, Simon[3]), Renk[4]), Wright u.A. bekannt. Die Analysen dieser Autoren enthalten genaue Angaben über Wasser, feste Theile, organische und anorganische Substanzen, Mucin, Fett und Extractivstoffe, und es erstrecken sich die meisten Untersuchungen nicht nur auf den phthisischen Auswurf, sondern auch auf die bei verschiedenen Erkrankungen der Bronchien und Lungen auftretenden Sputa. In der nachfolgenden Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Forscher für das tuberculöse Sputum zusammengestellt, und beziehen sich die Werthe auf den procentischen Gehalt des feuchten Auswurfes.

	Bamberger	Biermer	Nasse	Renk	Simon	Wright
Wasser	95,62	97,89	95,55	94,41	94,17	95,60
Trockensubstanz	4,38	2,01	4,45	5,53	5,83	4,40
Anorgan. Substanz	0,67	0,54	0,80	0,82	—	0,50
Fett	—	—	0,29	0,39	0,50	—
Extractstoffe	—	1,24	0,98	1,60	1,80	0,40
Summe der organ. Substanzen	3,71	1,56	3,65	2,28	—	3,90

Unter den neueren Autoren haben sich besonders Kossel[5]), Lanz[6]), Pouchet[7]), Wanner[8]) mit der Analyse des Auswurfes beschäftigt, bei denen schon Angaben über die Art der verschiedenen organischen Substanzen zu finden sind. Leider sind die Untersuchungen aus verschiedenen Gesichtspunkten ausgeführt, so dass sie nicht übersichtlich neben einander gereiht werden können.

---

1) H. Bamberger, Zur Lehre vom Auswurf. Würzburger med. Zeitschrift. Bd. II.

2) J. Bókai, Pester med. Zeitschrift.

3) Simon, Handbuch d. med. Chemie. 1842. Th. 2. S. 311.

4) Friedr. Renk, Ueber die Mengen des Auswurfes bei verschiedenen Erkrankungen des Respirationsorgans. Zeitschrift f. Biologie. Bd. 11. 1875. S. 102.

5) Kossel, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XIII. 1888. S. 151.

6) Lanz, Ueber den Stickstoff bezw. Eiweissgehalt der Sputa bei verschiedenen Lungenerkrankungen und den dadurch bedingten Stickstoffverlust für den Organismus. Archiv f. klin. Med. Bd. 56. 1896.

7) Pouchet, Compt. rend. T. 96.

8) Wanner, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 75. S. 347.

Eine sehr grosse Zahl phthisischen Sputums bei den verschiedenen Stadien der Erkrankung bezw. des Stickstoff- und Eiweissgehaltes hat Lanz untersucht. Die Ergebnisse seiner Arbeit habe ich in folgender Tabelle kurz zusammengefasst:

Fall No.	Sputum Menge pro Tag	Stickstoff in pCt. d. feuchten Substanz	Eiweiss in pCt. d. feuchten Substanz	Gesammtverlust in g	
				N	Eiweiss
1	100	0,2698	1,6862	0,2698	1,6862
2	46	0,7461	4,6631	0,342	2,1450
3	120	0,4023	2,5147	0,4827	3,0176
4	40	0,5153	3,1906	0,2058	1,2832
5	120	0,5656	3.5349	0,6787	4.2419
6	60	0,6884	4,3025	0,4130	2,5315
7	120	0,9331	5,8321	1,1198	6,9985
8	38	1,1459	7,1619	0,4354	2,7215
9	36	1.060	6,2375	0,3593	2,2455
10[1])	75	0,9318	5,8237	0,6981	4,3672
„	175	0,7102	4,4387	1,2428	7,7675
„	90	0,6903	4,3144	0,6213	3,8830
„	245	0,6943	4,3394	1,7010	10.6313
„	120	0,5706	3,5662	0,6847	4,2794
Mittel aus 10	121	0,72	4,49	0,87	5,34

Die Analyse des Auswurfes von meinem Fall ergab folgende Werthe:

In 250 ccm Auswurf	Tägliche Menge in g	In pCt. der Trockensubstanz	In pCt. der feuchten Substanz	Kalorien Werth
Trockensubstanz	22,0	—	8,8	102,82
Stickstoff	2,13	9,64	0,85	54,67
P_2O_5	0,50	1,29	0,20	—
Fett	3,23	15,16	1,39	28,78
Berechnete N-freie Extractstoffe	4,43	20,13	1,77	19,37

Aus diesen Zusammenstellungen ist zunächst ersichtlich, dass das phthisische Sputum ganz verschieden zusammengesetzt ist und sowohl qualitativ, als quantitativ sehr grossen Schwankungen unterworfen ist. Es ist dies aber gar nicht anders zu erwarten, wenn wir bedenken, von wie vielen veränderlichen Factoren die Menge und die Art der Auswurfsabsonderung abhängig ist. Die Schwere und das Stadium der Erkrankung, der Ernährungs- und Kräftezustand des Patienten, die Herkunft (bronchiales-cavernöses), der Gehalt an Zahl und Gattung der Bacillen etc. spielen hier eine ausschlaggebende und sehr wechselnde Rolle. Eines zeigt aber die Zusammenstellung unzweifelhaft, dass an organischen Stoffen im Sputum eine Menge abgesondert wird, die für den abgeschwächten phthisischen Organismus von Bedeutung ist und die bei der Feststellung des Stoffumsatzes nicht vernachlässigt werden kann.

1) 5 Tage hintereinander vor dem Tode eines Phthisikers angestellte Sputumuntersuchung.

Ueber die Bedeutung des Stoffverlustes im Auswurf werden wir uns erst klar, wenn wir nicht nur die ausgeschiedene Menge von organischen Substanzen, oder des Stickstoffes und Eiweissgehaltes in Betracht ziehen, sondern vielmehr wenn der Werth des Energieverlustes durch Verbrennung festgestellt wird. Meines Wissens ist dies bisher noch nicht geschehen. Unser Fall zeigt die Wichtigkeit dieser Untersuchung. Die im Sputum dem Organismus verloren gegangenen Calorien betragen 4,8 pCt. des gesammten in den Körper übergegangenen Calorienmaterials, und 38,54 pCt. der aus dem Körper unverbraucht ausgeschiedenen Calorien.

Durch welchen Stoffgehalt dieser hohe Brennwerth bedingt ist, haben wir bereits gesehen. Die Herkunft dieser Stoffe ist in den pathologisch-anatomischen Veränderungen der Respirationsorgane, besonders in den Ulcerationen der Schleimhaut, der Lymph- und Blutgefässe, des Lungenparenchyms zu suchen. Ein beträchtlicher Theil des Eiweisses stammt von den Bakterien. Nach Hammerschlag enthält der Tuberkelbacillus 85 pCt. Wasser und 24,1 pCt. feste Theile. Die im Alkohol und Aether unlöslichen Stoffe enthalten 86,7 pCt. Eiweiss und Cellulose auf Aschefreiesubstanz berechnet. Zum Aufbau des Bakterienzellleibes ist somit relativ viel Eiweiss nöthig, das dem Organismus entnommen wird. Je mehr Bakterien ausgeworfen werden, umso grösser ist der Eiweissgehalt des Sputums. Dies mag auch theilweise die Erklärung dafür geben, warum die Eiweissbefunde der Forscher so verschieden sind.

Die Bakterien verursachen mittelbar einen Eiweissverlust dadurch, dass beim Schutz des Organismus gegen denselben sehr viele weisse Blutkörperchen zu Grunde gehen, die dann ebenfalls den Eiweissgehalt des Auswurfes erhöhen. Dass es sich wirklich so verhält, beweisen die Untersuchungen von Simon, Brett, Renk und Lanz, die gefunden haben, dass der Eiweissgehalt mit dem Vorschreiten der tuberculösen Destruction und Eiterung zunimmt.

Wenn daher Wanner[1]) sagt, dass der Eiweissgehalt des Sputums vom Zellreichthum nicht abhängig ist, weil doch das zellarme Sputum bei Lungenödem und Pneumonie mehr Eiweiss enthält, als das zellreiche tuberculöse Sputum, so kann ich ihm nicht zustimmen. Zur Entscheidung dieser Frage ist es nicht zulässig, verschiedene Krankheiten zum Vergleiche heranzuziehen und speziell nicht solche, wo ein passives Austreten des Eiweisses aus dem Blute stattfindet, im Gegensatz zur Phthise, wo das Eiweiss durch active Beimengung mit den weissen Blutkörperchen im Auswurf erscheint. So ist es eben bei der Lungentuberculose von den verschiedensten Autoren festgestellt, dass der Eiweissgehalt mit dem Zellengehalt im engen Zusammenhang steht. Die Unrichtigkeit von Wanner's Annahme beweist auch mein Befund, wo der hohe Werth von N : P nicht anders gedeutet werden kann, als dass das im Sputum enthaltene Eiweiss von kernhaltigen Elementen stammen muss.

Das Fett kommt theilweise mit den Eiterkörpern (Jakobsohn[2]),

1) Wanner, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LXXV. 1903. S. 347.

2) Jakobsohn, Inaug.-Dissert. 1889. Cit. nach Wanner.

theils aus den zerfallenen Tuberkeln und theils, wie wir aus den Analysen Hammerschlag's sehen können, mit den Bacillen in das Sputum. Es beträgt nach Nasse 0,29, nach Renk 0,39, nach Simon 0,50, und nach meiner Untersuchung 1,39 pCt. der Trockensubstanz. Es ist dies kein reines Fett, sondern nur ätherlösliche fettartige Substanzen, in denen neben reinem Fett besonders Fettsäuren, Cholestearin und Lecithin vertreten sind. Bei unserem Falle berechnete ich für diese Substanzen 28,76 pCt. des Gesammtbrennwerthes des Sputums.

Auf Grund der oben angeführten Ueberlegung ist anzunehmen, dass das Sputum Kohlehydrate enthält. Es ist die Annahme schon darum berechtigt, weil der Auswurf eiterähnlich zusammengesetzt ist und der Eiter doch in ziemlichen Mengen Kohlehydrate enthält. Pouchet[1]) hat in tuberculösen Lungen und Auswurf direct Glycogen nachweisen können und Hammerschlag hat bei seinen Tuberkelbacillenanalysen Cellulose gefunden.

4. Der Harn.

Die Harnabsonderung zeigte während des Charitéaufenthaltes des P., bezüglich der Menge und der Concentration, sehr grosse Schwankungen. Die Tagesmenge betrug 200—3000 ccm und das specifische Gewicht schwankte zwischen 1005 und 1032. An den 3 Versuchstagen waren 900 ccm (specifisches Gewicht 1025), 900 ccm (specifisches Gewicht 1022) und 200 ccm (specifisches Gewicht 1032), insgesammt 2000 ccm mit dem durchschnittlichen specifischen Gewicht von 1026 entleert worden. Es ist eine alte klinische Erfahrung, dass speciell bei Lungenkrankheiten von der Menge des ausgeschiedenen Harnes auf die Herzkraft und somit auf die Prognose Schlüsse zu ziehen sind. Bei unserem Falle aber kann auch die erhöhte Schweissabsonderung zu der Verringerung der Harnausscheidung beigetragen haben.

Bei der klinischen Harnuntersuchung war Eiweiss in Spuren vorhanden, Zucker ist nicht gefunden worden. Der Harn reagirte sauer. Bei der chemischen Analyse wurde der Stickstoff nach Kjeldahl, der Phosphor nach Neumann, der Kohlenstoff auf elementaranalytischem Wege bestimmt. Der Calorienwerth ist mit dem Kellner'schen Celluloseflöckchen-Verfahren durch Verbrennung in der Berthelot'schen Bombe ermittelt. Von sämmtlichen Analysen wurden, sowie bei den anderen Excreten und der Nahrung, Doppelbestimmungen angestellt, über deren Uebereinstimmung ich auf das der Arbeit zugegebene Protokoll verweise.

N war im gesammten Harn 29,93 g, d. i. pro Tag 9,98 g, vorhanden. P_2O_5 wurde 6,156 g, pro Tag 2,05 g, und Kohlenstoff 47,8 g, somit in einem Tag 15,9 g ausgeschieden. Der Brennwerth von 2000 ccm Harn war 490,61 Calorien, d. i. ein Verlust von 163,54 Calorien täglich.

Betrachten wir diese Zahlen, so zeigen sie schon auf den ersten Blick, dass es sich bei unserem Fall um einen erheblich pathologisch-veränderten Stoffwechsel handelt. Aber es zeigt sich auch wie falsch die

1) Pouchet, Compt. rend. T. 96.

Ueberlegungen sein können, wenn man sich ausschliesslich auf die Feststellung des N verlegt und aus der Quantität desselben, oder sogar aus dem Verhältniss von N zu anderen chemisch nachgewiesenen Stoffen weitgehende Schlüsse zieht. Eine nicht zu vernachlässigende Ergänzung jedes Stoffwechselversuches ist die Feststellung des Energieverbrauches. Es ist zwar aus dem Verhältniss $\frac{C}{N}$ klar, dass der Harn Stoffe enthält, die noch nicht völlig oxydirt sind; und aus dem Phosphorgehalt lässt sich auch einigermaassen ein Schluss auf die zum Verfall gekommenen Eiweissstoffe ziehen; aber die richtige physiologische und klinische Bedeutung wird uns erst durch die directe Feststellung des Energiewerthes der ausgeschiedenen Substanzen klar.

Der calorische Verlust im Harn beträgt 7,34 pCt. des resorbirten (2172,76) Calorienwerths. Der im Harn gefundene Stickstoff beträgt 89,79 pCt. des gesammten aufgenommenen Stickstoffes und 82,41 pCt. des im Sputum und Harn zusammen ausgeschiedenen Stickstoffes. Der Harnstickstoff ist das Maass des im Körper zersetzten Eiweisses. Das Eiweiss wird bis zur Bildung von Harnstoff verbrannt. Bei normaler Oxydation würde somit 9,98 g N 21,5 g Harnstoff entsprechen, mit einem Brennwerth von 54,545 Cal. Da im Harn Eiweiss nur in Spuren und kein Zucker zu finden war, erweckte dies schon den Verdacht, dass im Harn minder oxydirte Eiweissabbauprodukte enthalten sein müssen. Diese Annahme wurde unterstützt durch den gefundenen abnormen Werth von 1,6 für den Quotienten $\frac{C}{N}$. Es ist klar, dass je geringer die Verbrennungsstufe des Eiweisses, umso besser wird dieser Quotient von der Norm abweichen. Eine weitere Unterstützung für die Annahme, dass im Harn nicht völlig oxydirte Abbauproducte des Eiweisses enthalten sind, lieferte der sehr hohe kalorische Quotient $\frac{K}{N} = 16{,}38$. Es ist bei sehr kohlehydratreicher Ernährung auch bei Gesunden ein kalorischer Quotient bis 13 gefunden worden, aber das ist schon der extremste Werth. Bei grossen Athmungshindernissen, oder bei sehr niedriger atmosphärischer Sauerstoffspannung, oder bei erheblichen Circulationsstörungen und grosser Herzschwäche, in welchen Fällen ein innerer Sauerstoffmangel entsteht, sind vielfach im Harn intermediäre Stoffwechselproducte gefunden worden. Unser Fall ist auch in dieser Beziehung lehrreich, denn einerseits war die Respirationsoberfläche sehr reducirt, und anderseits bestand in den Versuchstagen hochgradige Herzschwäche, die sich in Athemnoth und Cyanose äusserten. Wir können somit ungezwungen das Auftreten der intermediären Stoffwechselproducte wesentlich dem inneren Sauerstoffmangel zuschreiben.

Für die Art des im Organismus zum Verfall gelangten Eiweisses haben wir einigermassen einen Anhaltspunkt in dem ausgeschiedenen Phosphor. Der Phosphor kann aber auch von verschiedener Herkunft sein. Er kann von der Nahrung, kann von Einschmelzung von Knochensubstanz und von Zerfall kernhaltiger Elemente stammen. In den ersten

beiden Fällen erscheint der Phosphor in anorganisch gebundener Form. Der organisch gebundene Phosphor hingegen weist auf die intracelluläre Zersetzung von Nucleoproteiden, Lecithinen etc. hin.

5. Bilanz und Kritik.

Fassen wir die Untersuchungsergebnisse zusammen, so bekommen wir ein Bild über die Oekonomie des im Verfall begriffenen phthisischen Organismus.

Um die Menge der resorbirten Stoffe festzustellen, ziehen wir von der Gesammtaufnahme die im Koth ausgeschiedenen Stoffe ab.

Einnahme.

Pro Tag	N		P_2O_5		Fett		Calorien		
	in g	in pCt.	in g	in pCt.	in g	in pCt.	Menge	in pCt.	pro kg Körpergewicht
Gesammtnahrung	11,32	100,00	2,93	100,00	106,02	100,00	2520,85	100,00	46,86
Koth	4,12	36,39	1,32	45,05	18,47	17,42	348,09	15.63	6.44
Resorbirt . . .	7,20	63,61	1,61	54,95	87,55	82,58	2172,76	84,37	40.23

Ausgaben.

Da im Sputum Stoffe ausgeschieden werden, die bezüglich ihrer Zusammensetzung ähnlich den im Körper vorhandenen Stoffen ist, müssen wir vor allem das Sputum von den Einnahmen in Abrechnung stellen.

	N in g	P_2O_5 in g	Fett in g	Calorien	Calorien pro kg Körpergewicht
Resorbirte Nahrung . .	7,20	1,61	87,55	2172,76	40,23
Sputum	2,13	0,53	3,24	102,82	1,90
Bleibt als ausnützbare Energie-Quelle . . .	5,07	1,08	74,31	2069,94	38,30

Wäre das Verhältniss zwischen N : C und K : N normal, so könnte der Harn einfach von den Einnahmen abgezogen werden und die Zahlen würden dann das Verhältniss zwischen Einfuhr und Verbrauch ausdrücken. In unserem Falle ist aber diese Berechnung deshalb nicht einwandsfrei, weil eben im Harn noch Stoffe zu finden sind, die nicht die Endabbauproducte der Nährstoffe darstellen. Es ist somit ein Theil der in dem Harn gefundenen Substanzen als ein Theil der unverbraucht ausgeschiedenen Stoffe zu betrachten. Welche diese intermediären Stoffwechselproducte sind, ist schwer zu sagen, doch müssen wir nach allem, was wir bei der Analyse gefunden haben, annehmen, dass es sich lediglich um Amidosäuren handelt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass auch Glykogen und Fettsäuren dabei vertreten sind, aber dies kann nicht viel ausmachen.

Um den Verlust an einzelnen Stoffen festzustellen, ziehen wir die im Urin enthaltenen Elemente von den resorbirten ab.

	N	P_2O_5	Calorien	Calorien pro kg Körpergewicht
Resorbirte Nahrung — Sputum	5,07	1,61	2069,94	38,30
Im Harn ausgeschieden	9,91	2,05	163,54	3,02
Bilanz	— 4,91	— 0,44	1906,40	35,28

Es wären noch die mit dem Schweisse ausgeschiedenen Stoffe zu berücksichtigen, die bei der Phthise gewiss gesteigert sind. Zahlengemäss lässt sich dieser Werth schwer berechnen. Immerhin aber können wir mit Rücksicht darauf sagen, dass der von uns gefundene Stoffverlust den Minimumwerth repräsentirt.

Aus der Bilanz ist ersichtlich, dass der Organismus des untersuchten Falles in rapidem Verfall begriffen war. Man könnte einwenden, dass unser Patient nicht geeignet ist, als Prototyp für den Stoffwechsel der Tuberculösen im Allgemeinen zu dienen, da er schon beim Versuch in extremis lag und auch kurz danach gestorben ist. Abgesehen aber davon, dass eben solche Fälle am klarsten die Wege, auf welchem sich der Organismus auflöst, darthun, ist es anzunehmen, dass alle Schutzvorrichtungen des Körpers bereits ausgebeutet waren und die tuberculösen Schädlichkeiten ohne Paralysirung zur Geltung kamen und nunmehr ungehindert ihre Destruction in der ihnen eigenen Richtung ausgeübt haben. Es sind dies natürlich nur Hypothesen, aber sie können mit den Untersuchungsergebnissen anderer unterstützt werden.

So fand Mitulescu[1]) bei vier seiner Fälle folgende N- und P-Bilanz:

Tag	Tabelle 2		Tabelle 3		Tabelle 6		Tabelle 7	
	N.	P.	N.	P.	N.	P.	N.	P.
1.	— 1,91	— 0,851	— 2,225	— 0,415	— 1,920	— 0,237	— 1,861	— 0,398
2.	— 1,39	— 0,749	· 0,805	— 0,373	— 1,159	— 0,181	— 2,244	— 0,537
3.	— 0,51	— 0,838	— 0,15	— 0,461	— 1,378	— 0,071	— 1,304	— 0,2165
4.	— 0,38	— 0,078	— 0,05	— 0,264	— 1,831	— 0,071	— 0,504	— 0,075

Ott[2]) fand bei seinen Fällen —2,39, —2,63 und —0,08 N-Bilanz bei einer N-Reineinnahme von 69,3, 99,15 und 71,72 g und einer Calorienzufuhr von 43, 35 und 43 Calorien pro Tag und Kilogramm Körpergewicht.

1) J. Mitulescu, Beiträge zum Studium des Stoffwechsels in der chronischen Tuberculose. Berl. klin. Wochenschrift. No. 44, 45, 46. 47. 1902.

2) A. Ott, Zur Kenntniss des Stoffwechsels der Mineralbestandtheile beim Phthisiker. Archiv f. klin. Med. Bd. 70. S. 582.

Mircoli und Soleri[1]) ziehen aus ihren Untersuchungen die Schlussfolgerung, dass, um den Stoffwechsel der Tuberculösen in Gleichgewicht halten zu können, die Stickstoffzufuhr um 50 pCt. und die Calorienzufuhr um 30 pCt. über die normalen Grenzen hinaus gesteigert werden müsse.

Mit Ausnahme der Untersuchungen Ott's, der das Sputum mit dem Stuhl vermengt untersucht hat, haben alle Anderen den Auswurf nicht berücksichtigt. Aber auch Ott hat nur das N, Mg und Ca und das nur in einem Falle untersucht. Es möchten sich somit die Bilanzen der einzelnen Forscher noch ungünstiger stellen, wann sie den Stoffverlust im Sputum mitgerechnet hätten.

Wie wir sehen, ist mein Befund kein accidenteller, sondern er bildet die Regel, wann er auch unter Allen der extremste ist.

Wenden wir uns der Frage zu, welche Ursachen der abnorme Stoffverbrauch bei der Tuberculose haben kann, so lässt sich hierfür ein einheitlicher Grund nicht finden. Zunächst ist das Tuberculosegift zu beschuldigen, dann der Zerfall des Lungenparenchyms, der Verlust an Leukocyten, die verminderte Assimilations- und Oxydationsfähigkeit und das Fieber. Für alle diese Factoren muss aber als Ausgangsursache der Tuberkelbacillus angesehen werden.

Die Untersuchungen von Mafucci, Straus, Gamaleia u. a. haben uns unzweifelhaft gezeigt, dass die Proteïne des Tuberkelbacillus fähig sind selbst bei reichlicher Ernährung eine progrediente, rasch letal endigende Inanition hervorzurufen. Die Proteïne schädigen die Assimilationsfähigkeit der Zellen und es tritt unter ihrem Einfluss Fieber auf. Es ist ja ein naheliegender Gedanke, dass die Abmagerung durch die gesteigerte Verbrennung im Fieber bedingt wäre, doch ist dies wenigstens bei der Tuberculose nicht so, da wir bei keiner anderen fieberhaften Erkrankung den Körper so rapide verfallen sehen, wie eben bei der Phthise. Es ist darum anzunehmen, dass die tiefgreifenden Ernährungstörungen, durch die Resorption der tuberculösen Toxine und Proteïne verursacht wird.

Wie sehr die schlechte Ausnützung der Nahrung an der Inanition betheiligt sein kann, zeigt ebenfalls auffallend unser Fall. Ich glaube, dass dieser Punkt practisch der wichtigste ist, denn wir können aus den Ausnützungswerthen sehen, welche Schwierigkeiten die Ernährung der Phthisiker zu überwinden hat, und dass die Ernährung nicht nur eine gute, sondern auch eine genügende sein muss, um die Verschwendung des tuberculösen Organismus zu decken. Was ich hier exact nachzuweisen suchte, haben die alten Kliniker schon längst erfahren, und es waren dann besonders Debove, Peiper, Brehmer, die den erhöhten Stoffverbrauch und die verringerte Resorptionsfähigkeit durch die Einführung der sog. „Uebererernährung" bekämpfen wollten.

Auffallend ist die relativ gute Ausnützung der Fette im Gegensatz zu den Eiweissstoffen und das scheint mir ebenfalls von practischer Be-

---

1) Mircoli u. Soleri, Ueber den Stoffwechsel bei Tuberculösen. Berl. klin. Wochenschrift. No. 34, 35. 1902.

deutung zu sein, denn auf die fettreiche Ernährung wurde von jeher von den erfahrensten Phthiseotherapeuten grosses Gewicht gelegt.

Der Bestrebung, den Patienten zur Deckung seines Stoffverbrauches genügend Calorien zuzuführen, steht meistens die Appetitlosigkeit der Tuberculösen entgegen. Aber selbst bei gutem Appetit, wie ihn unser Patient hatte, ist es manchmal unmöglich quantitativ und qualitativ so viel zu reichen, dass die verschwenderischen Ausgaben des Körpers davon gedeckt werden könnten. Der Organismus wird bei Fortschreiten der Tuberculose in steter Unterernährung sein und wir finden im Stoffwechsel analoge Verhältnisse, wie es bei dem Hungerzustand vorkommt.

Der Körper wird zunächst seine Kohlehydrate und sein Fett verbrauchen und das wichtige Eiweiss sparen. Dann kommt aber auch dieses zum Verfall und wir sehen den Kranken zu Haut und Knochen abmagern. Unter den Eiweissen sind es die Eiweiss bildenden Nucleine, die den grössten Widerstand leisten. Dieses Phänomen ist experimentell festgestellt. So fand Nemser[1]), dass die Nucleine bei hungernden Thieren verhältnissmässig viel geringer eingeschmolzen werden, als die übrigen Eiweisse. Es häuften sich somit die Nucleine im Hungerzustand im Verhältniss zu den anderen Eiweissen auf. Vor Eintritt des Todes werden auch noch die Nucleine eingeschmolzen und wir finden dann neben der prämortalen Stickstoffsteigerung auch eine prämortale Phosphorsteigerung. Schulz[2]) und Mainzer's[3]) Untersuchungen bestätigen diese Annahme. Ohne weiteres lässt sich doch nicht diese Ueberlegung auf unseren Fall anwenden, denn es ist nicht zulässig das ganze Phosphordeficit ausschliesslich auf den Verfall der Nucleine zu beziehen. Wir müssen vielmehr annehmen, dass ein Theil des Phosphors von eingeschmolzenen anderen phosphorhaltigen Geweben besonders den Knochen herrührt.

Die französischen Autoren behaupten, dass die Disposition für die Tuberculose in einer gesteigerten Demineralisation des Organismus gegeben ist. Senator[4]) schloss aus dem vermehrten Kalkgehalt des Urins, dass bei der Phthise eine hochgradige Einschmelzung der Knochensubstanz stattfindet. Ist auch Senator's Annahme von Belgardt und v. Noorden[5]) und Ott[6]) für die incipienten und mittelschweren Fälle bestritten worden, so müssen wir doch für Fälle, wo die Inanition bereits hohe Grade erreicht hat annehmen, dass ebenso wie bei den Hungernden (Munk) auch bei den Tuberculösen, sub finem vitae eine Zerstörung des Knochengewebes stattfindet. Indem ich somit einen Theil der mehr aus-

1) Nemser, Maly's Jahrbücher. 1899. S. 661.

2) Schulz, Ueber das Wesen der prämortalen Stickstoffsteigerung. Münch. med. Wochenschrift. 1899. S. 509 und Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. Pflüger's Archiv. 1899. Bd. 76. S. 379—410.

3) Schulz u. Mainzer, Ueber den Verlauf der Phosphorsäure-Ausscheidung beim Hunger. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 32. S. 268.

4) Senator, Charité-Annalen. 1882.

5) Belgardt u. v. Noorden, Zur Pathologie des Kalkstoffwechsels. Berl. klin. Wochenschrift. 1894.

6) Ott, l. c.

geschiedenen Phosphorsäure auf die Einschmelzung der Knochen beziehe, müssen wir dennoch auf Grund des hohen calorischen Quotienten des Harnes einerseits, anderseits mit Rücksicht auf den kleinen Quotienten $\frac{C}{N}$ als sicher annehmen, dass der grösste Theil des P-Verlustes auf die Zellkerndestruction zurückzuführen ist.

Protokoll.

I. Nahrungstrockensubstanz 121,00 g[1]).

1. Stickstoff. Angewendet 1 g.

	a)	b)
H_2SO_4	25,00	25,00
KOH	15,45	15,45
	9,55	9,55

Mittel 9,55 × 3 = 28,65 mg.
28,65 × 121 = 3,21 g N.
In der genossenen Nahrung 10 × soviel = 32,1 g N.

2. P_2O_5. Angewendet 1 g.

	a)	b)
KOH	35,00	35,00
H_2SO_4	22,70	22,50
	12,30	12,50

Mittel 12,40 ccm

0,5434 × 12,40 × 121 × 10 = 8,16 g P_2O_5 in der genossenen Nahrung.

3. Calorische Bestimmung[2]).
a) Die verbrannte Pastille wog: 1,1067 g.
$^1/_5$ n . KOH verbraucht 4,35 ccm.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	1,666	4	1,646	7	3,902
1	1,665	5	3,345	8	3,892
2	1,660	6	3,898	9	3,878
3	1,652	7	3,902	10	3,864
4	1,646			11	3,852
				12	3,848

100 g Nahrung = 567,8 Cal.

1) Sämmtliche Zahlen beziehen sich auf die Menge von 3 Tagen.

2) Für alle angeführten calorischen Bestimmungen gelten folgende Correcturwerthe: log. des Wasserwerthes der Bombe 3,43759. Calorienwerth des 8 cm langen Drahtes 14,56 Cal. Zur Titrirung der nach der Verbrennung in der Bombe befindlichen salpetrigen Säure wurde $^1/_5$ normal KOH gebraucht, von dem jeder verbrauchte ccm 3,33 Cal. entspricht.

b) Die verbrannte Pastille wog 0,9583 g.
$^1/_5$ n . KOH verbraucht 2,75 ccm.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	1,538	5	1,502	8	3,430
1	1,535	6	2,835	9	3,420
2	1,528	7	3,418	10	3,408
3	1,518	8	3,430	11	3,990
4	1,510			12	3,375
5	1,502			13	3,360

100 g Nahrung = 562,46 Cal.
Mittel von a und b = 565,13 Cal., somit in 121 g Trockennahrung 683,82 Cal.
In der genossenen Nahrung 6838,2 Cal.

II. Nahrungsfiltrat. Gesammtmenge 500 ccm.
1. Stickstoff. Angewendet 50 ccm.

	a)	b)
H_2SO_4	25,00	25,00
KOH	18,55	18,50
	6,45	6,50

Mittel 6,48 ccm

In der gesammten genossenen Nahrungsflüssigkeit:
$6,48 \times 3 \times 10 \times 10 = 1,94$ g Stickstoff.

2. P_2O_5. Angewendet 50 ccm.

	a)	b)
KOH	50,00	50,00
H_2SO_4	38,70	38,50
	11,30	11,50

Mittel 11,40 ccm

In der gesammten genossenen Nahrungsflüssigkeit:
$11,40 \times 0,5434 \times 10 \times 10 = 0,62$ g P_2O_5.

3. Calorische Bestimmung.
a) Angewendet 10 ccm.
Gewicht nach Eintrocknung mit dem Celluloseflöckchen 0,7830.
$^1/_5$ n . KOH verbraucht 2,65.
Logarithmischer Werth des Flöckchens 52176.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	1,075	5	1,057	7	2,855
1	1,076	6	2,570	8	2,855
2	1,070	7	2,855	9	2,844
3	1,067			10	2,832
4	1,062			11	2,822
5	1,057			12	2,812

10 ccm haben aus diesen Zahlen berechnet einen Brennwerth von 1651,64 Cal.

b) Angewendet 10 ccm.
Gewicht des Celluloseflöckchens mit eingetrocknetem Nahrungsfiltrat 0,7267 g.
$^1/_5$ n . KOH verbraucht 2,65.
Logarithmus des Flöckchenwerthes 48936.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	2,862	3	2,842	6	4,545
1	2,862	4	3,870	7	4,537
2	2,852	5	4,532	8	4,521
3	2,842	6	4,545	9	4,507
				10	4,491
				11	4,476

Aus diesem Brennwerth von 10 ccm = 1245,73 Cal. Mittel von a und b = 1448,68 Cal.
In 500 ccm = 72,434 Cal. in der genossenen Nahrung 724,34 Cal.

4. Fett in der Nahrung und Nahrungsflüssigkeit.
Angewendet 12,1 g Nahrungsubstanz + 50 ccm Nahrungsfiltrat.

Glas + Fett	30,9065
Glas	27,7258
	3,1807

Im Nahrungsrest 31,807 in der gesammt aufgenommenen Nahrung 318,07 g Fett.

III. Koth: Trockensubstanz 176,80 g.

1. Stickstoff. Angewendet 1 g.

	a)	b)
H_2SO_4	50,00	50,00
KOH	27,70	27,70
	23,30	23,30
	Mittel 23,30 ccm	

In 1 g 23,30 × 3 = 69,9 mg N.
In 176,8 g Trockenkoth 12,36 g Stickstoff.

2. P_2O_5. Angewendet 1 g.

	a)	b)
KOH	50,00	50,00
H_2SO_4	8,50	9,00
	41,50	41,00
	Mittel 41,25 ccm	

0,5434 × 41,25 × 176,8 = 3,96 g P_2O_5.

3. Calorische Bestimmung.

a) Die verbrannte Pastille wog 1,0321 g.
$^1/_5$ n . KOH verbraucht 4,35 ccm.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	1,764	3	1,764	6	3,969
1	1,763	4	3,010	7	3,969
2	1,764	5	3,938	8	3,967
3	1,764	6	3,969	9	3,962
				10	3,958
				11	3,954
				12	3,950

100 g Trockensubstanz haben einen Brennwerth von 587,03 Cal.

b) Die verbrannte Pastille wog 1,0665 g.
$^1/_5$ n . KOH verbraucht 4,5 ccm.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	2,168	3	2,170	6	4,456
1	2,169	4	4,015	7	4,448
2	2,169	5	4,447	8	4,442
3	2,170	6	4,456	9	4,432
				10	4,424
				11	4,414
				12	4,404

4. Fett. Angewendet 10 g.

Glas + Fett	29,5325	29,7474
Glas	26,6128	29,5325
	2,9197	0,2149

2,9197 + 0,2149 = 3,1346 g Fett in 10 g.
In 176,8 g Trockenkoth 55,42 g Fett.

IV. Sputum: Trockensubstanz 66,00 g.

1. Stickstoff. Angewendet 1 g.

	a)	b)
H_2SO_4	50,00	50,00
KOH	17,80	17,90
	32,20	32,10

Mittel 32,15 ccm

32,15 × 3 = 96,45 mg in 1 g.
In 66 g Trockensubstanz 6,366 g Stickstoff.

2. P_2O_5. Angewendet 1 g.

	a)	b)
KOH	50,00	50,00
H_2SO_4	7,75	8,00
	42,25	42,00

Mittel 42,13 ccm

In 66 g Trockensputum 0,5434 × 42,13 × 66 = 1,51 g P_2O_5.

3. Calorische Bestimmung.

a) Die verbrannte Pastille wog 1,2140 g.

$^1/_5$ n . KOH verbraucht 4,5 ccm.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	1,875	3	1,842	6	3,904
1	1,868	4	3,320	7	3,888
2	1,855	5	3,870	8	3,870
3	1,842	6	3,904	9	3,850
				10	3,830

100 g Trockensputum hat somit einen Brennwerth von 479,66 Cal.

b) Die verbrannte Pastille wog 1,0732.

$^1/_5$ n . Koth verbraucht 4,7 ccm.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	1,398	2	1,378	4	3,122
1	1,388	3	2,880	5	3,118
2	1,378	4	3,122	6	3,098
				7	3,078
				8	3,058

Der Brennwerth nach diesen Zahlen berechnet, beträgt für 100 g Trockensputum 455,02 Cal.

Mittel von a und b = 467,34 Cal., somit 66 g Trockensputum repräsentiren einen Werth von 308,45 Calorien.

4. Fett. Angewendet 10 g Trockensubstanz.

Glas + Fett	34,0185	34,2251
Glas	32,7532	34,0185
	1,2653	0,2066

1,2653 + 0,2066 = 1,4719 g Fett. Somit enthält 66 g Trockenauswurf 9,71 g.

V. Harn. Gesammtmenge 2000 ccm.

1. Stickstoff. Angewendet 10 ccm.

	a)	b)
H_2SO_4	50,00	50,00
KOH	0,12	0,10
	49,88	49,90

Mittel 49,89 ccm

In 2000 ccm 49,89 × 3 × 200 = 29,93 g Stickstoff.

2. P_2O_5. Angewendet 10 ccm.

	a)	b)
KOH	60,00	60,00
H_2SO_4	3,40	3,30
	56,60	56,70

Mittel 56,65 ccm

In 2000 ccm 0,5434 × 56,65 × 200 = 6,156 g P_2O_5.

3. Calorische Bestimmung.

a) Angewendet 10 ccm.

Gewicht des Celluloseflöckchens mit eingetrockneten 10 ccm Harn 0,6831.

$^1/_5$ n . KOH verbraucht 6,45 ccm.

Logarithmus des Calorienwerthes des Flöckchens 46248.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	0,372	3	0,381	7	2,326
1	0,377	4	1,510	8	2,325
2	0,379	5	2,279	9	2,322
3	0,381	6	2,323	10	2,318
		7	2,326	11	2,314

100 ccm Harn haben aus diesen Zahlen berechnet einen Brennwerth von 2448,13 Cal.

b) Angewendet 10 ccm Harn.

Gewicht des Celluloseflöckchens mit eingetrockneten 10 ccm Harn 0,7364.

$^1/_5$ n . KOH verbraucht 7,8 ccm.

Logarithmus des Calorienwerthes des Flöckchens 49511.

Vorperiode		Hauptperiode		Nachperiode	
Minute	Grad	Minute	Grad	Minute	Grad
0	2,392	3	2,393	7	4,395
1	2,394	4	3,720	8	4,388
2	2,393	5	4,380	9	4,378
3	2,393	6	4,394	10	4,370
		7	4,395	11	4,360

Aus diesen Zahlen berechnet haben 100 ccm Harn einen Calorienwerth von 2457,71.

Mittel aus a und b = 2453,07 Cal.

Somit 2000 ccm haben den Brennwerth von 490,61 Cal.

4. Kohlenstoff.

Angewendet 3 ccm.

	a)	b)
Kaliapparat + CO_2	48,9651	51,1700
Kaliapparat	48,6996	50,9100
CO_2	0,2652	0,2600

Mittel aus a und b = 0,2628 g CO_2.

$CO_2 : C = 44 : 12 = 0{,}2628 : x.$

$$\frac{12 \times 0{,}2628}{41} = 0{,}0239 \text{ C in 1 ccm.}$$

Somit in 2000 ccm Harn 47,8 g C.

XXXIV.

Aus der inneren Abtheilung des Krankenhauses „Kindlein Jesu" zu Warschau.

Ueber den Acetongehalt des Blutes und der Organe.

Von

Dr. **M. Halpern** und Dr. **Anastazy Landau,**
Assistenzärzten.

Die zahlreichen Untersuchungen über die Acetonkörper (β-Oxybutter- und Acetessigsäure und Aceton) werden fast ausschliesslich nach zwei Richtungen geführt: erstens wird die Entstehungsquelle dieser Körper gesucht und dann werden die Bedingungen erforscht, dank welchen die im Organismus gebildeten Acetonkörper nicht ausgeschieden werden. Von den drei erwähnten Substanzen werden die β-Oxybutter- und Acetessigsäure als höchstwahrscheinlich normale Zwischenproducte des Stoffwechsels angesehen, die zwar in beträchtlicher Menge gebildet aber unter normalen Bedingungen rasch und beinahe vollkommen weiter umgearbeitet werden [Geelmuynden[1]), Waldvogel[2]), Schwarz[3]), Richter[4])]. Aceton kann aber nicht als Zwischenproduct betrachtet werden, denn in den Organismus eingeführt, wird es verhältnissmässig nur wenig oxydirt [Geelmuynden[1]), Schwarz[3]) und Müller[5])]. Das Aceton ist, wenn ich mich so ausdrücken darf, die Ausscheidungsform desjenigen Theiles der Acetessigsäure, welche aus diesem oder jenem Grunde einer vollkommenen Verbrennung zu CO_2 und H_2O entgangen ist, ebenso wie z. B. als Harnsäure der weniger oxydirte Theil der Purinkörper ausgeschieden wird, deren Rest bis zum Harnstoff und CO_2 weiter oxydirt werden kann.

Unter normalen Bedingungen wird von den Acetonkörpern nur das Aceton in sehr geringer Menge ausgeschieden (ein gesunder Mensch scheidet im Harn durch 24 Stunden 0,01—0,02 g aus); bei pathologischen Zuständen steigert sich die Acetonmenge beträchtlich und es können im

---

1) Geelmuynden, Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. 23 u. 41.

2) Waldvogel, Die Acetonkörper. Stuttgart 1903.

3) Schwarz, Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. 40 und Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 76.

4) Richter, Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1906. S. 69 u. f.

5) Müller, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 40.

Harne die β-Oxybutter- und die Acetessigsäure, welche normal dort nie vorkommen, auftreten.

Satta[1]) hat alle Körper welche zu den Acetonkörpern in irgend welcher Beziehung stehen, in zwei Gruppen eingetheilt: 1. ketoplastische Stoffe welche die unmittelbare Quelle der Acetonkörper darstellen und 2. antiketoplastische oder Hemmungsstoffe. Die erste — ketoplastische Gruppe — bilden vor Allen die Fettsäuren (Geelmuynden, Waldvogel, Schwarz, l. c., Magnus Levy[2]).

Auf Grund einer unlängst publicirten Arbeit von Borchardt[3]) muss man hierher auch manche Eiweisskörper (Histone, Protamine, Hühnereiweiss) rechnen. Die antiketoplastische oder Hemmungsgruppe übt ihren Einfluss nicht auf die Bildung der Acetonkörper, denn diese sind, wie wir schon bemerkt haben, normale Zwischenproducte im Stoffwechsel der Fettsäuren und mancher Eiweisskörper, sondern wirkt ausschliesslich auf ihre Oxydation.

Der Mechanismus dieser Wirkung ist noch nicht vollständig erforscht; es wurde die Vermuthung geäussert, dass die antiketoplastischen Stoffe durch Contact wirken, nämlich dass der bei ihrem Zerfall sich bildende Sauerstoff in statu nascendi die Acetonsäuren oxydirt, und Geelmuynden (l. c.) behauptet, dass die Acetonkörper nur nach vorausgegangener Bindung mit Stoffwechselproducten der Hemmungstoffe zu weiteren Veränderungen fähig sind (z. B. die Synthese der Acetonsäuren mit Glukuronsäure).

Den wichtigsten Repräsentanten der Hemmungsgruppe stellen nach den Untersuchungen von Hirschfeld[4]), Rosenfeld[5]) u. a. die Kohlenhydrate dar.

Wenn der Organismus aufhört Kohlenhydrate umzuarbeiten entweder deshalb weil diese nicht eingeführt werden, z. B. bei einer Eiweiss-Fett-Diät und beim Hunger, oder deshalb weil ihm diese Fähigkeit verloren gegangen ist (Diabetes), dann kommt eine gesteigerte Ausscheidung der Acetonkörper durch Lungen und Nieren zu Stande und ihre Menge wird selbstverständlich von dem Grade der Störungen im Stoffwechsel abhängig sein. Auf seine Untersuchungen sich stützend rechnet Satta (l. c.) zur Hemmungsgruppe noch Kohlenhydraten verwandte Körper, welche alle durch die Anwesenheit von alkoholischen Hydroxylgruppen charakterisirt sind und wahrscheinlich dieselben Zerfallsproducte wie die Kohlenhydrate liefern. Es gehören hierher: Glycerin, Milchsäure, Weinstein- und Citronensäure u. s. w. Wir sehen folglich, dass die Fette ausser den ketoplastischen Stoffen den Fettsäuren noch das hemmende Glycerin enthalten. Man kann dasselbe auch von den Eiweisskörpern sagen. Wir haben schon erwähnt, dass zur ketoplastischen Gruppe die Protamine (Karpfenmilch), Histone (Thymus) und das Hühnereiweiss gehören, denn

1) Satta, Hofmeister's Beiträge. Bd. VI. Mittheil. 1 u. 2.
2) Magnus-Levy, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 42 u. 45.
3) Borchardt, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 53.
4) Hirschfeld, Centralbl. f. innere Medicin. 1895.
5) Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 28.

sie steigern die Acetonurie bei einer Eiweiss-Fett-Diät. Andere Eiweissarten wie Pankreas oder Kasein steigern unter diesen Bedingungen die Acetonurie nicht (Pankreas) oder vermindern sie sogar (Kasein). Diese antiketoplastische Wirkung der Eiweisskörper schreibt Borchardt (l. c.) den Amidosäuren (Leucin, Alanin u. s. w.) zu. Nach diesem Autor tritt die antiketoplastische Wirkung der Eiweisskörper desto deutlicher hervor, je mehr Amidosäuren das Eiweissmolekül enthält (Kasein); und je weniger Amidosäuren das Eiweiss enthält, desto stärker wird seine ketoplastische Wirkung sein.

Bei einem gewissen Verhältniss beider Gruppen — der ketoplastischen und der hemmenden — übt das Eiweiss keinen Einfluss auf die Acetonurie (Pankreas) aus. Die antiketoplastische Wirkung der Amidosäuren stimmt ganz gut mit den Annahmen über die Bildung von Zucker aus diesen bei schwerem Diabetes überein.

Aus dem Angeführten ersehen wir, auf welchen Wegen sich die Untersuchungen über die Acetonkörper bewegen. Wovon sie entstehen, welche Bedingungen ihrer überschüssigen Ausscheidung entgegenwirken — das sind die Richtungspunkte fast aller früheren Untersuchungen. In den unten angeführten Untersuchungen waren wir bestrebt, aus dem Acetongehalte einzelner Organe Schlüsse zu ziehen, in welchen Organen die Acetonkörper entstehen und wo sie verbrannt werden. Ich habe dabei die β-Oxybuttersäure gar nicht berücksichtigt und mich nur auf Aceton und Acetessigsäure, welche bei der Destillation, wie bekannt, in Aceton übergeht, beschränkt. Es ist dabei unmöglich, zu bestimmen, welcher Theil des erhaltenen Acetons in den Organen vorgebildet und wie viel erst während der Destillation aus der Acetessigsäure entstanden war. Geelmuynden[1]) hat den unserigen analoge Untersuchungen durchgeführt. Er hat nämlich den Acetongehalt des Herzblutes und der Organe bei 4 an Diabetes verstorbenen Personen und bei einer nicht diabetischen (Herzfehler) bestimmt. Diese Untersuchungen haben ergeben, dass von allen Organen die Leber den geringsten Acetongehalt aufweist und daraus schliesst Geelmuynden, dass diese das wichtigste Verbrennungscentrum für Acetonkörper nach vorausgegangener Synthese mit Glucuronsäure oder anderen Producten des Kohlenhydratstoffwechsels darstellt.

Die auf den Tabellen I, II und III zusammengestellten Versuche setzen sich aus 3 Reihen zusammen: 1. normale Kaninchen, 2. hungernde und 3. hungernde, bei welchen durch subcutane Phloridzininjectionen Glucosurie hervorgerufen wurde. Wir liessen in der Regel Kaninchen durch 5—6 Tage hungern, sie erhielten 1,0 bis 1,5 g Phloridzin pro die, in 20 ccm warmer 1 proc. Natriumcarbonatlösung gelöst.

Um den Einfluss des eingeführten Na_2CO_3 auf die Oxydation der Acetonkörper zu neutralisiren, führten wir den Kaninchen jeden Tag 60 ccm 0,25 proc. Salzsäure in den Magen ein, eine der subcutan eingeführten Soda beinahe äquivalente Menge.

Der Zuckergehalt des Harnes schwankt bei den Phloridzinkaninchen

1) Geelmuynden, Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. 41.

zwischen 0,5 pCt. bis 2 pCt. Das Blut wurde lebendigen, nicht narkotisirten Kaninchen aus der Carotis entnommen (60 bis 100 g), die Organe (Leber, Muskeln) in einer Hackmaschine zerkleinert oder mit einem Messer fein zerhackt (Nieren, Lungen), da die geringe Grösse der letzteren die Anwendung einer Hackmaschine nicht zuliess.

Von den Muskeln wurden 60 bis 70 g, von der Leber je nach ihrer Grösse 35—50 g genommen. Das Gewicht der Nieren betrug von 10 bis einige 20 g und der Lungen = ca. 10 g. Wir verdünnten das Blut und die Organe auf das 10—20 fache mit Wasser und destillirten nach Zugabe von Schwefelsäure [Geelmuynden[1])] und Talk (um Schaumbildung zu vermeiden) bis etwa $^2/_3$ des Wassers abdestillirt wurden. Der Acetongehalt des Destillats wurde titrimetrisch nach der Methode von Messinger-Huppert bestimmt.

Ich muss hier bemerken, dass diese Methode für unsere Untersuchungen nicht ganz genau ist, denn sie weist im Destillate nicht den Acetongehalt auf, sondern im Allgemeinen jodbindende Substanzen. Die Menge des verbrauchten $^1/_{10}$ norm. J. berechnete ich dennoch auf Milligramme Aceton in der Voraussetzung, dass die Unterschiede in dem Gehalte an jodbindender Substanz in unseren Untersuchungen von Aceton abhängig sind, nur darf man die nach der Messinger-Huppert'schen Methode erhaltenen Resultate nicht buchstäblich verstehen. Zuletzt will ich noch bemerken, dass in unseren Versuchen, wie auch bei Geelmuynden, bei der Titrirung der Destillate der Jodoformniederschlag nicht immer sichtbar war; das ist aber eine leicht verständliche Thatsache, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass die Destillate oft aus einigen Hundert Cubikcentimetern Flüssigkeit bestanden und die Menge der jodbindenden Substanz, auf Aceton berechnet, selten einige Milligramme übertrifft.

Wir gehen jetzt zur Besprechung der in Tab. I, II und III zusammengestellten Ergebnisse über. Bei normalen Kaninchen bilden die Organe nach ihrem Acetongehalt (eigentlich Gehalt an jodbindender Substanz) eine folgende Reihe: den ersten Platz nehmen die Muskeln und das Blut mit einem durchschnittlichen Acetongehalte von 1,87 mg auf 100 g ein, weiter kommen die Leber und Nieren, deren durchschnittlicher Acetongehalt fast gleich ist (Leber 3,64 mg, Nieren 3,39 mg) und den grössten Acetongehalt weisen die Lungen auf (5,24 mg). Bei gewöhnlichem und mit Phloridzindiabetes verbundenem Hungern wird diese Ordnung beibehalten nur mit der Ausnahme, dass das Blut und die Muskeln, welche bei normalen Kaninchen auf einer Höhe stehen, Unterschiede aufweisen und zwar nehmen die Muskeln den ersten Platz mit geringstem Acetongehalte (1,83 mg bei hungernden und 1,96 bei Phloridzinkaninchen) ein, den zweiten das Blut (2,87— bei hungernden Kaninchen und 3,34 bei diabetischen), den folgenden die Leber und die Nieren mit beinahe gleichem Acetongehalte (Unterschied in Decimilligrammen), und den höchsten Gehalt weisen beständig die Lungen auf.

1) Geelmuynden, l. c. und Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 58. S. 8.

Tabelle I. Normale Kaninchen.

Versuchs-No.	Gewicht des Kaninchens	Blut	Muskeln	Leber	Nieren	Lungen
		enthalten in 100 g — mg Aceton				
1	1910	1,78	2,94	3,46	3,52	2,07
2	1930	1,34	1,73	3,65	3,52	3,45
3	1515	2,48	1,67	5,18	3,49	8,79
4	3020	—	1,14	2,26	3,03	6,64
	durchschnittlich	1,87	1,87	3,64	3,39	5,24

Tabelle II. Hungernde Kaninchen.

Versuchs-No.	Gewicht des Kaninchens am Anfang d. Versuchs	Gewicht des Kaninchens am Ende d. Versuchs	Blut	Muskeln	Leber	Nieren	Lungen	Dauer des Hungers
			enthalten in 100 g — mg Aceton					
5	1870	1510	?	1,79	5,18	—	—	5 Tage
6	2350	1850	2,94	2,05	4,09	5,35	10,97	6 „
7	3300	2540	2,96	1,83	3,93	3,32	7,2	6 „
8	2110	1770	2,71	1,63	3,78	5,47	4,43	6 „
	durchschnittlich		2,87	1,83	4,25	4,71	7,53	

Tabelle III.
Hungernde Kaninchen. Subcutan Phloridzin, per os — 60 ccm 0,25 proc. Salzsäure.

Versuchs-No.	Gewicht des Kaninchens am Anfang d. Versuchs	Gewicht des Kaninchens am Ende d. Versuchs	Dauer des Hungers	Phloridzindose pro die	Blut	Muskeln	Leber	Nieren	Lungen
					enthalten in 100 g — mg Aceton				
9	2220	1925	7 Tage	1,0 g	2,17	1,5	3,81	5,11	9,06
10	2750	2070	5 „	1,0 „	3,04	1,25	4,83	2,6	6,4
11	1690	1320	5 „	1,0 „	4,91	1,84	4,58	6,59	11,89
12	1850	1390	5 „	1,0 „	5,13	2,64	4,83	7,92	11,28
13	2550	1900	5 „	1,5 „	1,99	1,44	?	4,76	9,21
14	2160	1520	5 „	1,5 „	2,51	1,36	5,76	4,2	11,26
15	1415	1010	5 „	1,0 „	?	3,87	7,08	7,25	11,38
16	1335	?	6 „	1,0 „	4,18	1,81	7,44	6,27	12,83
17	2330	1995	6 „	1,5 „	2,81	?	3,16	5,61	11,7
			durchschnittlich		3,34	1,96	5,19	5,59	10,56

Tabelle IV.

Versuchsreihe	Muskeln	Blut	Leber	Nieren	Lungen
	enthalten durchschnittlich in 100 g — mg Aceton				
Normale Kaninchen	1,87	1,87	3,64	3,39	5,24
Hungernde Kaninchen . . .	1,83	2,87	4,25	4,71	7,53
Phloridzinkaninchen	1,96	3,34	5,19	5,59	10,56

Diese Reihenfolge tritt in der Tab. IV klar zu Tage, wo die Durchschnittszahlen für jede Versuchsreihe zusammengestellt sind. Wenn man weiter die Acetonzahlen normaler Kaninchen mit den bei hungernden und diabetischen Kaninchen ermittelten vergleicht, ergiebt sich, dass die Werthe für alle untersuchten Organe die Muskeln ausgeschlossen, beim Hungern höher sind und noch höher beim Hungern, welches von Diabetes begleitet ist. In der letzteren Versuchsreihe weisen die Lungen und das Blut eine Zunahme gegen die Norm fast um 100 pCt. und die Leber und Nieren beinahe um 50 pCt. Ich hebe nochmals die von uns beobachtete Thatsache, auf die ich noch zurückkomme, hervor, dass der Acetongehalt der Muskeln beim Hungern, und beim Hungern mit Diabetes nicht von der Norm abweicht (1,87 normal, 1,83 beim Hungern, 1,96 beim Hungern mit Diabetes).

Wir haben also in Betreff des Acetongehaltes der Organe eine gewisse Reihenfolge festgestellt, welche bei Kaninchen im Kohlenhydrathunger dieselbe bleibt wie bei normalen Thieren. Wir haben weiter nachgewiesen, dass Acetongehalt (die Muskulatur ausgeschlossen) von der Intensität des Kohlenhydrathungerns abhängig ist: bei hungernden Kaninchen ist er höher als bei normalen und wenn man einem hungernden Kaninchen durch Phloridzineinspritzungen noch eine gewisse Menge von Kohlenhydraten mit dem Harn entzieht, wird der Acetongehalt der Organe noch grösser. Und was die Muskeln betrifft, so sind sie immer am ärmsten an Aceton, und bei unseren Manipulationen (Hungern + Phloridzin) nahm seine Menge nicht zu.

Diese letztere Beobachtung widerspricht dem, was Geelmuynden bei an Diabetes gestorbenen Menschen gefunden hat und was schon oben angeführt wurde. Der Unterschied der erhaltenen Resultate ist, meiner Ansicht nach, auf verschiedene Versuchsbedingungen zurückzuführen: wir nahmen ganz frische Gewebe von Thieren, welche soeben durch Verblutung getödtet waren und Geelmuynden nahm Organe von Leichen, welche 24 Stunden nach dem Tode secirt wurden und wir wissen ja, wie wenig beständig die Acetessigsäure ist: sie wird vermuthlich nicht nur in den Zellen des Organismus oxydirt, sondern auch durch Bakterien, welche nach dem Tode leicht aus dem Darm in die Leber eindringen können. Man darf dabei auch den Umstand nicht ausser Acht lassen, dass die Organe des herbivoren Kaninchens gewisse Unterschiede von den Organen des „omnivoren“ Menschen in chemischer Beziehung aufweisen können.

Den geringsten Acetongehalt der Muskeln kann man auf zweierlei Weise erklären: entweder produciren die Muskeln weniger Acetonkörper als andere Organe, oder diese werden in den Muskeln rascher und vollständiger verbrannt. Diese letztere Behauptung scheint der Wahrheit näher zu sein. Wir wissen, dass der Organismus bei Muskelarbeit viel mehr CO_2 ausscheidet als in der Ruhe und dass diese Kohlensäure in den Muskeln gebildet wird. Es ist selbstverständlich, dass diese Kohlensäure dem Stoffwechsel der stickstofffreien Substanzen — Kohlenhydrate, Fette — und möglicherweise auch des stickstofffreien Theiles der Eiweiss-

körper (der N-Gehalt des Urins kann bei Muskelarbeit unverändert bleiben) enstammt.

Da im Zerfall der Fettsäuren die Acetonkörper ohne Zweifel ein Uebergangsproduct darstellen und in dem Stoffwechsel des N-freien Eiweisstheiles wahrscheinlich bis zu einem gewissen Grade — so finden wir in der Muskelfunction, welche gleichzeitig auch Kohlenhydrate verbraucht, eben die für die Oxydation der Acetonkörper nothwendigen Bedingungen.[1])

Durch die Behauptung, dass die Muskeln den wichtigsten Platz für den Acetonstoffwechsel darstellen, will ich keineswegs ausdrücken, dass andere Organe dabei eine untergeordnete Rolle spielen. Ganz im Gegentheil, der gesteigerte Acetongehalt der Leber und anderer Organe beim Hungern und Phloridzindiabetes sprechen dafür, dass das normalerweise ihnen eigene Vermögen Acetonkörper zu verbrennen durch Kohlenhydrat-Entziehung abnimmt. Der normale Acetongehalt der Muskeln trotz Hungerns und Diabetes beweist, dass bei den von uns hervorgerufenen Graden von Kohlenhydrathunger die Verbrennung von Acetonkörpern in den Muskeln noch normal vor sich geht. Es müssen folglich noch genügende Mengen antiketoplastischer Stoffe: Glycerin und Amidosäuren oder ihre Zerfallsproducte, in die Muskeln gelangen. Gesteigerter Acetongehalt der Muskeln tritt wahrscheinlich erst bei schweren Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels auf, solchen, welche wir beim Menschen bei schwerem Diabetes und bei Thieren — nach Pankreasentfernung — antreffen.

Warschau, December 1905.

---

1) Anmerkung bei der Correctur: Die vor Kurzem veröffentlichten Untersuchungen von Embden, Salomon und Schmidt (Hofm. Beiträge. VIII. H. 3 u. 4) stimmen vollkommen mit dem von uns erhobenen Befund überein. Embden, Salomon und Schmidt haben festgestellt, dass bei Durchblutung der Leber mit Blut, zu dem Leucin und isovaleriansaures NH_3 zugesetzt waren, eine nicht unerhebliche Menge von Aceton gebildet wird, während in den Durchblutungsversuchen mit Muskeln diese Mehrbildung ausblieb.

XXXV.

Aus der II. med. Klinik in Berlin.

Beiträge zur Lehre vom Icterus.

1. Mittheilung.

Von

Dr. **S. Lang** (Karlsbad).

Unsere Kenntnisse über die Entstehung der verschiedenen Icterusformen, namentlich jener, für welche die Stauungs-Hypothese keine genügende Erklärung bot, haben in den letzten Jahren durch die pathologisch-anatomischen Befunde von Eppinger[1]) eine wesentliche Bereicherung erfahren. In aller Kürze lassen sich die Resultate seiner umfangreichen, mit Hülfe einer neuen Methodik ausgeführten mikroskopischen Untersuchungen dahin zusammenfassen, dass beim mechanischen Icterus (reiner mechanischer Stauungs- und cirrhotischer Icterus) im Wesentlichen die Gallencapillaren Erscheinungen von Dehnung und Erweiterung und deren weitere Folgen zeigen, beim Phosphor-Icterus und dem cyanotischen Icterus aber sich eigenartige Veränderungen in den Gallencapillaren, Verstopfung derselben durch (von dem Autor sogenannte) „Gallenthromben“ finden, die ihrerseits zur Berstung der Gallencapillaren und Uebertritt der Galle in die perivasculären Lymphräume sowie zwischen die Leberzellen führen. Dieser Befund von Gallenthromben wurde von Abramov[2]) in zwei grösseren Arbeiten bestätigt, jedoch bei allen Formen von Lebererkrankungen erhoben; deshalb schreibt er den Gallenthromben nicht jene ätiologische Bedeutung zu wie Eppinger, sondern erkennt dieselbe nur für jene Fälle von Icterus an, welche auf Circulationsstörungen beruhen und hält im Uebrigen an der Annahme eines Icterus in Folge von Functionsstörungen der Leberzellen fest. (Liebermeister, Pick, Minkowski.) Bleibt also die ätiologische Bedeutung der Gallenthromben für die einzelnen Kategorien des Icterus weiterer Forschung vorbehalten, so schien es doch verlockend, den Ursachen der Gallenthrombenbildung nachzugehen. Als solche waren zunächst chemische Veränderungen der secernirten Galle in Betracht zu

---

1) Eppinger, Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allgem. Pathol. Bd. 31. 1902. Bd. 33. 1903.

2) Abramov, Virchow's Archiv. Bd. 176 u. 181.

ziehen und es musste in erster Linie an das Auftreten eines gerinnbaren Eiweisskörpers in der Gallenflüssigkeit gedacht werden. Der Plan der Arbeit ging dahin, bei Versuchsthieren durch Phosphor und Blutgifte Icterus zu erzeugen und in der Galle dieser Thiere auf einen Gerinnung erzeugenden Eiweisskörper zu fahnden.

Mühsame und zeitraubende Vorversuche, in normalen mit Blutserum versetzten Gallen (von Menschen und Hunden) Fibrinogen nachzuweisen, hatten zwar zur Auffindung einer brauchbaren Methode geführt, die aber nur bei Vorhandensein einer grösseren Menge Ausgangsmaterials, also bei nicht zu geringen Gallenmengen, einwandsfreie Ergebnisse erhoffen liess. Deshalb sollten diese Versuche an Gallenfistelthieren ausgeführt werden, bei denen eine grössere Gallenmenge zu erhalten ist; zuvor jedoch sollten in gleicher Weise Vorversuche angestellt werden, welche die Unschädlichkeit der beim Gallenfistelthiere vorhandenen Störung des intermediären Gallenkreislaufes für den vorliegenden Zweck darthun sollten. Aus äusseren Gründen kann ich nur über die Resultate der letzteren Versuche berichten. In denselben kam es darauf an, die Vergiftung über möglichst lange Zeit hinauszuziehen, damit die gesetzten Veränderungen recht auffallend zur Ausbildung gelangten.

Pyrodin-Versuch.

Ein mittelgrosser Hund erhielt vom 23. December 1905 — 19. Januar 1906 täglich 0,2 g Pyrodin subcutan eingespritzt. Am 19. Januar wurde der Hund durch Verbluten getödtet. Das Blut zeigte in ausgesprochenster Weise die charakteristischen Veränderungen. Die Galle war dünnflüssig, sehr dunkel gefärbt und enthielt sehr wenig Mucin. Wegen der geringen Quantität (11 ccm) in diesem sowie in dem folgenden Versuche konnte die Untersuchung auf Fibrinogen nicht mit Hülfe des ausgearbeiteten, auf Isolirung abzielenden Verfahrens, sondern nur in der Weise erfolgen, wie es beim nächsten (Phosphor-) Versuche genauer beschrieben ist. Die Eiweissreaction (nach Brauer's[1]) Angabe ausgeführt) fiel schwach positiv aus, aber es liess sich kein Fibrinogen oder richtiger in dem durch Halbsättigung mit Ammonsulfat erhaltenen Niederschlage kein gegen 55—58° coagulirbarer Eiweisskörper nachweisen.

Phosphor-Versuch.

Ein mittelgrosser Hund erhielt vom 15. December 1905 — 3. Januar 1906 täglich eine subcutane Einspritzung einer Lösung von wenig Phosphor in Olivenöl; dann vom 3. Januar bis 14. Januar täglich 0,02 g Phosphor per os. Vom 6. Januar ab waren im Harne grössere Mengen von Gallenfarbstoff nachweisbar. Am 15. Januar ging das Thier zu Grunde; es wurde sofort die Gallenblase entnommen und der Inhalt derselben — 10 ccm sehr dickflüssiger, stark dunkel gefärbter Galle — verarbeitet. Eine qualitative Probe auf Eiweiss (nach Brauer ausgeführt) ergab stark positive Reaction. Dieser Befund steht in Uebereinstimmung

1) L. Brauer, Untersuchungen über die Leber. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XL.

mit den Untersuchungen Pilzecker's[1]) der an Gallenfistelhunden, die mit Phosphor (oder Arsen) vergiftet waren, starke Albuminocholie gefunden hatte. Nun wurde die Galle mit dem $1\frac{1}{2}$fachen Volumen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und diese Mischung mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde nach einigem Stehen abcentrifugirt, durch wiederholtes Centrifugiren mit halbgesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen und dann in Wasser, dem eine Spur Natriumcarbonat zugesetzt war, gelöst. Diese Lösung, welche etwa vorhandenes Fibrinogen (+ Globulin) enthalten musste, wurde unter sorgfältiger Beobachtung der Temperatur erhitzt; dabei trat bei 52—55° eine Trübung ein, die bis zu 58° zunahm und zu einer geringen, feinflockigen Abscheidung führte; im Intervall von 59—70° trat eine sichtbare Zunahme der Trübung nicht ein, dieselbe erfolgte erst bei einer Temperatur über 70°. Damit ist erwiesen, dass die Galle dieses Phosphorthieres einen Eiweisskörper enthielt, der durch Halbsättigung mit Ammonsulfat fällbar ist und dessen Coagulationstemperatur zwischen 52—58° liegt, Eigenschaften, die mit grosser Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Fibrinogen sprechen. Da aber die geringe Menge der erhaltenen Galle zur Isolirung des Eiweisskörpers und Anstellung eines Gerinnungsversuches nicht ausreichte, andererseits dem Fibrinogen nahestehende, noch nicht näher charakterisirte Eiweisskörper (Fibrinoglobulin etc.) ein ähnliches Verhalten zeigen können, soll die Deutung dieser Befunde erst nach Wiederholung dieser Untersuchungen an grösseren Gallenmengen, i. e. an Gallenfistelthieren versucht werden.

Die Bestätigung des Fibrinogenbefundes in der Galle würde nicht nur eine ungezwungene Erklärung der Gallenthromben ermöglichen, sondern vielleicht auch neue Gesichtspunkte für die vielfach angenommenen Beziehungen der Leber zur Bildung des Fibrinogens sowie für die Abnahme des Fibrinogens im Blute des phosphorvergifteten Thieres ergeben.

---

1) Pilzecker, Gallenuntersuchungen nach Phosphor- und Arsenvergiftung. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XLI.

XXXVI.

Aus dem städtischen Krankenhaus Moabit.

Ueber protoplasmatische Körperchen in durch Punction gewonnenem Lymphdrüsensaft.

Von

Dr. **Hans Hirschfeld.**

In einer unter dem Titel: „Ueber protoplasmatische Körperchen in den Lymphdrüsen Syphilitischer" im zweiten Bande dieser Zeitschrift erschienenen Arbeit berichtet Herr Dr. Paul Reckzeh über den Befund von kleinen kreisrunden Körperchen, die zwischen der Grösse eines Blutplättchens und eines Lymphocyten schwanken, im Lymphdrüsensaft Syphilitischer. Ihre Randzone ist etwas stärker gefärbt als die Innenzone, sie verhalten sich färberisch wie das Protoplasma der Drüsenelemente, entbehren der eigenen Beweglichkeit und sind oft in bedeutend grösserer Menge vorhanden, als die normalen Drüsenelemente. In Lymphdrüsenschwellungen aus anderen Ursachen vermisste er sie völlig oder fand sie höchstens vereinzelt. Er glaubt auf Grund seiner Untersuchungen zwar nicht, dass es sich um einen für Lues specifischen Befund handle, meint aber, dass vielleicht ihr gehäuftes Vorkommen bei Lues von einigem differentialdiagnostischen Werthe sei. Er spricht die Vermuthung aus, dass wohl eine specifische Giftwirkung eine Rolle bei der Entstehung dieser Gebilde spiele.

Da ich gelegentlich einiger Untersuchungen durch Punction gewonnenen Lymphdrüsensaftes Erfahrungen über diesen Gegenstand gesammelt habe, möchte ich mir erlauben, zu den Ausführungen Reckzeh's einige Bemerkungen zu machen. Das zahlreiche Vorkommen dieser protoplasmatischen Elemente im Lymphdrüsensaft Syphilitischer kann ich bestätigen, und die von mir erhaltenen Bilder stimmen mit denen Reckzeh's völlig überein.

Leider habe ich nur Gelegenheit gehabt, ebenso wie der genannte Verfasser, den durch Punction gewonnenen Saft syphilitischer Drüsen zu untersuchen, konnte aber exstirpirte Drüsen in der üblichen Weise auf Abstrichpräparaten nicht untersuchen. Dagegen war es mir möglich in zwei Fällen von Pseudoleukämie und einem von lymphatischer Leukämie, sowohl im Leben durch Punction gewonnenen Lymphdrüsensaft, wie post mortem in der üblichen Weise gewonnene Abstrichpräparate der Drüsen nach

vorausgegangener Färbung mit Giemsa-Lösung zu studiren. Das Resultat dieser Nachprüfung ist, dass die genannten protoplasmatischen Körperchen in diesen Fällen im Punctionsaft der Lymphdrüsen in genau der gleichen Anzahl vorhanden waren, wie bei Lues. Dagegen gelang es mir in keinem der drei Fälle, in den post mortem gewonnenen Abstrichpräparaten, abgesehen von ganz vereinzelten, nicht sicher zu identificirenden Exemplaren, diese Elemente aufzufinden. Normale Lymphdrüsen zu punctiren hielt ich mich nicht für berechtigt, auf Abstrichpräparaten von Leichenlymphdrüsen fand ich diese Elemente ebenfalls nicht. Ich habe ferner bei einer Frau, die nach einer Genitaloperation eine Schwellung einiger rechtsseitiger Leistendrüsen bekommen hatte, eine Drüse punctirt und in dem lediglich Lymphocyten enthaltenden Saft gleichfalls Reckzeh's Körperchen in grossen Mengen gefunden. Lues war in diesem Fall gänzlich ausgeschlossen.

Ist auch die Zahl meiner untersuchten Fälle nur gering, so glaube ich aus denselben doch den Schluss ziehen zu dürfen, dass den protoplasmatischen Körperchen weder ein differentialdiagnostischer Werth für Lues zukommt, noch dass sie einer specifischen Giftwirkung dieser Krankheit ihre Existenz verdanken.

Der Ansicht Reckzeh's, dass sie protoplasmatischer Herkunft sind, muss ich auf Grund ihrer tinctoriellen Eigenschaften durchaus beipflichten, glaube aber im Gegensatz zu ihm, dass sie von dem Protoplasma der Lymphocyten stammen, da ich an vielen Zellen buckelförmige Hervorwölbungen und Abschnürungen derartiger Gebilde in meinen Präparaten, sowohl in den syphilitischen wie in den leukämischen gesehen habe.

Einen Grund zur Annahme, dass die Körperchen aus den fragileren Drüsenparenchymzellen stammen, liegt nach meinen Bildern nicht vor. Sowohl bei Syphilis, wie bei Leukämie kommen übrigens so zahlreiche grosse protoplasmareiche Lymphocyten vor, dass es keine Schwierigkeiten macht, die Körperchen von ihnen herzuleiten. Hierfür scheint mir besonders noch ein Befund Reckzeh's zu sprechen, den ich übrigens — wohl nur zufälligerweise — nicht erheben konnte: er beschreibt nämlich, dass die Körperchen bei Giemsafärbung zum Theil mit röthlichen Punkten besetzt sind, das sind offenbar die Michaelis-Wolff'schen Azur-Granula der Lymphocyten.

Da ich in den post mortem gewonnenen Abstrichpräparaten meiner Fälle die protoplasmatischen Körperchen nicht gefunden habe — sie fehlten übrigens auch im Blute der untersuchten Leukämieen — so halte ich mich für berechtigt, dieselben für Kunstproducte zu erklären, welche ihre Entstehung der Methodik der Lymphdrüsensaftgewinnung verdanken. Punctiren wir eine zellreiche Flüssigkeit, etwa einen Pleura- oder Gelenkerguss, so folgt die Flüssigkeit langsam dem Zuge des Kolbens der Spritze, eine nennenswerthe Gewalteinwirkung auf die suspendirten Zellen wird dabei, wie die cytodiagnostischen Ergebnisse der letzten Jahre lehren, nicht ausgeübt, denn in lymphocytenreichen Exsudaten sind bisher solche protoplasmatischen Körperchen nicht gesehen worden. Ganz andere physikalische Verhältnisse liegen aber vor, wenn man eine Lymph-

drüse punctirt. Hier folgt der Saft nicht etwa dem Zuge des Kolbens, wie jeder weiss, der einmal eine derartige Punction ausgeführt hat, sondern der äusserst starke negative Druck in der Spritze vermag nur ganz geringe Flüssigkeitsmengen an die Aussenwelt zu befördern. Dass dabei Zerreissungen der Gewebselemente bei der weichen Consistenz der Zellen stattfinden müssen, und dass in erster Linie das weit zartere und fragilere Protoplasma der Lymphocyten getroffen werden muss, ist geradezu eine physikalische Nothwendigkeit.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sind also:

1. Die von Reckzeh beschriebenen protoplasmatischen Körperchen im Lymphdrüsensaft Syphilitischer besitzen keinerlei differentialdiagnostischen Werth, da sie in gleicher Menge und Beschaffenheit auch bei Leukämie bezw. Pseudoleukämie vorkommen und auch bei Drüsenschwellungen aus anderer Ursache.

2. Es handelt sich nicht um präformirte Gewebselemente, sondern um Kunstproducte, hervorgerufen durch den Mechanismus der Drüsenpunction.

3. Diese Körperchen enstehen offenbar durch Zerfall des Lymphocytenprotoplasmas.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

H

Cb

XXXVII.

Zur operativen Behandlung gewisser Lungenkrankheiten, insbesondere des auf starrer Thoraxdilatation beruhenden alveolären Emphysems (mit einem Operationsfalle).[1]

Von

W. A. Freund.

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

In meinen 1858 und 1859 erschienenen Schriften, sowie in meinen nach dem in der Berliner Medicinischen Gesellschaft am 27. November 1901 gehaltenen Vortrage veröffentlichten Arbeiten[2]) habe ich gegen eine bestimmt charakterisirte Lungenphthise und gegen ein eben solches Lungenemphysem chirurgische Eingriffe am Thorax vorgeschlagen. Begründet habe ich diesen Vorschlag durch den Nachweis primärer pathologischer Veränderungen am Thorax und ihres ätiologischen bezw. prädisponirenden Zusammenhanges mit jenen Lungenkrankheiten. Die einzelnen Momente der sich hier abspielenden Processe, welche zu jenen therapeutischen Indicationen führen, ordnen sich in folgender Reihe.

Die obere Brustapertur, welche in Structur und Function von den unteren Thoraxpartien abweicht, kann durch Verkürzung des ersten Rippenknorpels, nach neuen Untersuchungen auch des Rippenknochens (auch des Wirbelkörpers?) symmetrisch oder asymmetrisch stenosirt sein. Diese Stenose bedingt Schwerbeweglichkeit, bei hohem Grade selbst Unbeweglichkeit der oberen Apertur, und nach Vollendung des Wachstums, wobei die Lungenspitzen in den Bereich der allmälig stärker

---

1) Nach einem am 6. Juli 1906 in der Berliner physiologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrage.

2) Beiträge zur Histologie der Rippenknorpel im normalen und pathologischen Zustande. Breslau 1858. — Der Zusammenhang gewisser Lungenkrankheiten mit primären Rippenknorpelanomalien. Erlangen 1859. — Thoraxanomalien als Prädisposition zur Lungenphthise und Emphysem. Berliner klin. Wochenschr. 1901. — Die Beziehung der Heilungsvorgänge gewisser Formen der Lungenphthise zur Gelenkbildung am ersten Rippenring. Im Anschluss an den von Herrn von Hansemann am 27. Februar 1902 in der Hufeland'schen Gesellschaft gehaltenen Vortrag. Therapeutische Monatshefte, Juni 1902 und Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 33. — Ueber primäre Thoraxanomalien, speciell über die starre Dilatation des Thorax als Ursache eines Lungenemphysems. Berlin 1906.

geneigten oberen Apertur hinaufgerückt sind, Furchenbildung, behinderte respiratorische Verschiebung und ungenügende Ventilation der oberen Lungenlappen. Damit ist ein Locus minoris resistentiae geschaffen und diese Stelle zur bacillären Lungenphthise prädisponirt. Dieser Zusammenhang ist durch die neuesten Untersuchungen, welche in einer Preisarbeit des Herrn Dr. Carl Hart[1]) veröffentlicht werden, an dem reichen Materiale des Pathologischen Instituts des Friedrichshain-Krankenhauses (Direction v. Hansemann) mit Heranziehung erweiterter Untersuchungsmethoden auf's Neue constatirt. Vervollständigt wird dieser Circulus vitiosus durch den Nachweis des Einflusses der eigenthümlichen Verlaufsrichtung und Verkümmerung des hinteren apicalen Bronchialastes (Birch-Hirschfeld, welcher die mehrfach constatirte Coincidenz dieser Verkümmerung mit schwächlichem flachem Thoraxbau betont.) Von sehr hohem Interesse sind Compensationsvorgänge an der stenosirten oberen Brustapertur. Entweder kommt es unter Lockerung der Verbindung zwischen Manubrium und Corpus sterni und unter Ausbildung des sogenannten Louis'schen Winkels zu einer mächtigen Entwickelung des zweiten Rippenringes, welcher dann die Rolle des ersten unbeweglich gewordenen in der Respiration mehr oder weniger vollständig übernimmt, oder (und dies ist der interessantere Vorgang) es kommt bei gesteigerter Action der Scaleni zu einer Fractur des ersten Rippenknorpels mit Ausbildung einer Pseudarthrose, die weiterhin zur wahren Gelenkbildung führen kann. Die dadurch wiederhergestellte Beweglichkeit der oberen Brustapertur kommt der Ventilation und damit der Ernährung der vorher erkrankten Lungenpartien zu gute: man findet dann die Lungenspitzen unter gewissen Umständen häufig im Zustande der geheilten Phthise.

Diese in meinen oben erwähnten Schriften genau beschriebenen Vorgänge, welche natürlich nur die unmittelbaren Folgen der primären Thoraxveränderungen darstellen, sind neuerdings unter Anwendung der neuesten Untersuchungsmethoden sowohl anatomisch als auch klinisch von mir und Anderen mit Sicherheit constatirt. Speciell mittelst der Radioskopie ist der Zustand der oberen Brustapertur, Stenose und Gelenkbildung auf das sicherste zu erkennen. Bekanntlich gelingt es bis zu einem gewissen Grade auch über den Zustand der Lungen durch dasselbe Hülfsmittel sich zu unterrichten.

Auf Grund dieser Erkenntniss beruht mein Vorschlag einer operativen Behandlung der stenosirten oberen Brustapertur, und ich formulire die Indication in folgendem Satze: Bei constatirter Stenose und Unbeweglichkeit der oberen Apertur, besonders erblich Belasteter, soll nach wiederholtem Auftreten von Spitzenkatarrhen oder bei bereits erfolgter, auf die Lungenspitzen

1) Die mechanische Disposition der Lungenspitzen zur tuberculösen Phthise. Mit 3 Textfiguren und 12 Tafeln. — Die aus demselben Anlass von Herrn Dr. Ludwig Mendelsohn verfasste Arbeit „Untersuchungen über die Ursachen der Stenose der oberen Brustapertur und ihre Bedeutung für die Entwickelung der Spitzenphthise“ bringt wichtige Resultate von Untersuchungen am normalen und pathologischen Kinderthorax. — Beide Arbeiten erscheinen in F. Enke's Verlag in Stuttgart.

beschränkter bacillärer Erkrankung der erste Rippenknorpel ein- oder beiderseitig durchschnitten werden.

Ist die Erkrankung unter den zweiten Rippenring abwärts gedrungen, so würde die operative Behandlung voraussichtlich unnütz, mindestens von unsicherem Erfolge sein. Ebenso müsste die Operation unterbleiben, wenn anderweitige tuberculöse Erkrankungen, z. B. im Darmcanal, zu constatiren sind. Die nach der Durchschneidung freigewordene Beweglichkeit der oberen Apertur wird durch die Tätigkeit der hypertrophischen Scaleni unterhalten und besorgt die Ausbildung des freien Gelenkes, wie ja überdies Knorpelwunden, selbst bei Ruhelage bekanntlich sehr selten vollkommen durch Knorpelersatz verheilen. Ich betone, dass die Operation durchaus nicht die Stenose behebt, d. h. den Umfang der oberen Brustapertur in keiner Weise vergrössert; sie schafft nur die freie Beweglichkeit und damit eine bessere Ventilation der oberen Lungenpartien [1]).

Was die chirurgische Ausführbarkeit der Operation anlangt, so ist auch nach dem Ausspruch des Herrn Geheimrath O. Hildebrand dieselbe über allem Zweifel. Die bereits mehrfach ausgeführte Ausrottung der Halsrippen, ferner die ausgedehnten Resectionen auch an den oberen Thoraxpartien zur Heilung von Höhlenbildungen in den Lungen u. s. w. stellen z. Th. weit grössere chirurgische Aufgaben. Herr Hildebrand hat mir ein Verfahren demonstrirt, vermöge dessen die Durchschneidung des ersten Rippenknorpels durch horizontale Abtragung etwa der Hälfte der Clavikel, wodurch sein oberer Rand zugänglich gemacht wird, bedeutend erleichtert wird. Eine Verletzung der Pleura oder der grossen Blutgefässe ist nach der neueren Technik ausgeschlossen.

Ausgeführt ist diese Operation noch niemals worden. Es versteht sich von selbst, dass die Auswahl der ersten Fälle für dieselbe auf das Gewissenhafteste geschehen muss, weil sonst die Gefahr vorliegt, diese durch vielfache Vorarbeiten erdachte und begründete Operation durch Misserfolge an ungeeigneten, vor allen Dingen zu weit vorgeschrittenen Fällen von Anbeginn zu discreditiren.

Auch für die jetzt zu besprechende „starre Dilatation des Thorax“ muss ich auf meine früheren oben angeführten Arbeiten verweisen. Ich gebe hier nur kurz die Hauptsachen. Etwa vom 16. Lebensjahr bis in's hohe Alter hinauf können die Rippenknorpel unter schmutzig gelber Verfärbung zerfasern und durch Auftreibung und Höhlenbildung nach jeder Richtung hin deform und voluminöser, derber, spröder und unelastisch werden. Schon Dupuytren hat die wichtige Beobachtung gemacht, dass die so entarteten, mit Kalksalzen imprägnirten Knorpel mit Ausnahme des ersten ihren normalen exspiratorischen spiraligen Verlauf einbüssen. Diese Entartung tritt entweder local gewöhnlich zunächst am zweiten und dritten Rippenknorpel (am häufigsten rechterseits) auf

1) Ich verweise wiederholt auf die schönen Beobachtungen von Herrn E. Holländer in seinem Vortrage „Ueber die Frage der mechanischen Disposition zur Tuberculose nebst Schlussfolgerungen für Nasenplastiken nach Lupus“ (Berliner klin. Wochenschr. 1902. 14), und auf meine Discussionsbemerkungen zu diesem Vortrage.

und verbreitet sich von dort aus allmälig über den ganzen Thorax, kann aber auch jahrelang auf einzelne Partien desselben beschränkt bleiben, wodurch sehr eigenthümliche Deformitäten, zum Theil skoliotischen Ansehens, sich herausbilden. Diesen Vorgang beobachtet man am häufigsten in den früheren Lebensaltern. Oder es werden alle Rippenknorpel gleichzeitig befallen, was am häufigsten im späteren Lebensalter beobachtet wird. Der voluminöser gewordene Rippenknorpel, zwischen zwei bewegliche Knochen eingefügt, drängt dieselben natürlich aus einander, wobei die Rippe vermöge der bekannten Einrichtung ihrer hinteren Gelenkverbindung die inspiratorische Bewegung einschlagen muss. Das Sternum wird, je nachdem die Affection einseitig oder beiderseitig auftritt, Verschiebungen nach vorn, oben in gerader oder schiefer Richtung eingehen. Sind diese Bewegungen der Rippe und des Sternums an eine durch die mechanischen Einrichtungen bestimmte Grenze gelangt, so wird der sich weiter vergrössernde Knorpel einen dauernden Spannungszustand am ganzen Thoraxgebäude hervorrufen und sich endlich über einen kürzeren Radius stärker nach aussen beugen. Hieraus erklärt es sich, dass nach Durchschneidung eines so degenerirten Rippenknorpels die frei gewordene Rippe in eine der exspiratorischen nahe kommende Stellung zurückspringt.

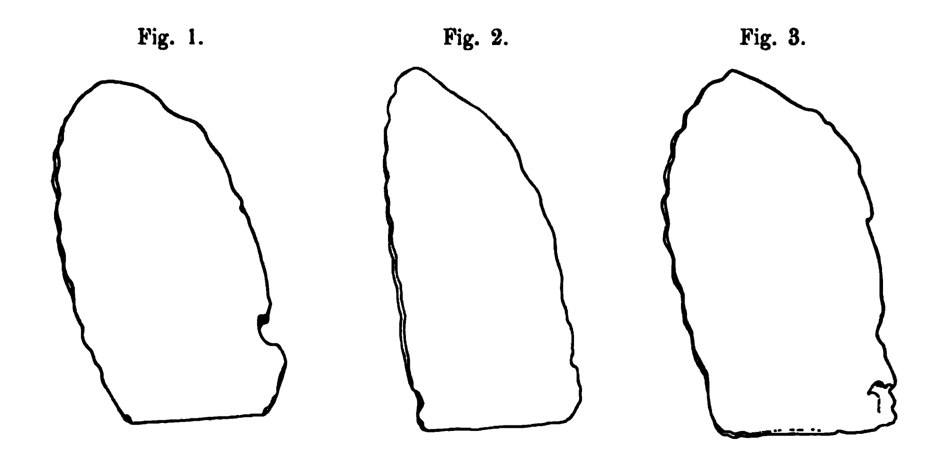
Ich habe die aus dieser Degeneration sich herausbildende Gestaltveränderung des Thorax, die „partiell fortschreitende“ und „die allgemeine starre Dilatation“ des Brustkastens benannt. Speciell hervorzuheben ist das Verhalten des auffallender Weise immer erst zuletzt ergriffenen ersten Rippenknorpels. Er wird durch diese Entartung in seine inspiratorische spiralige Stellung gedrängt und erstarrt endlich in dieser, ein stringenter Beweis für die von mir behauptete physiologische inspiratorische Torsion des Knorpels.

Ueber die Einzelheiten der Gestaltveränderungen des starr dilatirten Thorax, welcher die bekannte Fassform annimmt, verweise ich auf meine früheren Angaben. Hier hebe ich nur die durch Neuuntersuchungen constatirten Veränderungen des Diaphragmas hervor. Die starke Erweiterung der unteren Brustapertur muss allmählich nothwendig das Diaphragma spannen und aus der Kuppelform in eine mehr abgeflachte Kegelform bringen. Die an der inneren Fläche der unteren Brustgegend sich inserirenden Randpartien des Muskels müssen sich von ihrer Unterlage entfernen und damit aus dem Spaltraum den bekannten ringförmigen Raum (complementären Pleuraraum), in welchen die unteren Lungenränder hinabsteigen, entstehen lassen. Bei dauernd ausgedehntem Zustande wird das Diaphragma degeneriren, wie andere derart malträtirte Muskeln quergestreifter wie glatter Structur. Dementsprechend findet man in den Anfangsstadien der Anomalie den Muskel wohl gedehnt, aber mikroskopisch noch unverändert; in den höchsten Graden sehr verdünnt, in seinen einzelnen Partien durch grössere Zwischenräume getrennt, die Substanz schlaff, blass; unter dem Mikroskop die Fasern schmäler, die Querstreifung undeutlich und in den vorgeschrittensten Fällen in brauner, fettigen Atrophie.

Die Gesamtheit dieser Anomalien bedingt zunächt eine constante

Erweiterung des Brustkastens, der bei sehr beschränktem Spiel der Respirationsthätigkeit in nahezu dauernder Inspirationsstellung verharrt. Thoraxausgüsse geben die klarste Anschauung von den Veränderungen des Thoraxraumes. Ich lasse hier die Umrisse solcher lateral sagittal durchschnittener Ausgüsse, erstens eines normalen, zweitens eines in der oberen Apertur stenosirten, drittens eines starr dilatirten Thorax aus meinen früheren Publikationen folgen.

Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3.



Der starr dilatirte Thorax ist die Ursache eines alveolären Emphysems. Ich betone ausdrücklich, dass der umgekehrte Satz nicht gilt. Nicht jedes Lungenemphysem beruht auf starrer Dilatation des Thorax. Es giebt Lungenemphyseme, die den Thorax dilatiren und in Dilatation festhalten. Bei solchen Emphysemen wird die in forcirter Inspiration in die Lunge eingedrungene Luft durch irgend eine Verlegung des Bronchialbaumes oder durch Absperrung im Lungengewebe selbst nach Zerreissung der Alveolen am exspiratorischen Austreten verhindert. Nur für solche Emphyseme gilt die Lehre, dass bei Eröffnung des Thorax in ausgeprägten Fällen von Emphysem „die Lunge sich oft geradezu hervordrängt". Beim alveolären Emphysem aus starrer Dilatation habe ich dies niemals gesehen; ja sie ziehen sich beim Eröffnen des Thorax zurück, wenn auch nicht so stark, wie normale Lungen.

Entsprechend dem Entwickelungsgang der Rippenknorpelanomalie schlägt dieses Emphysem seinen Sitz zunächst an den vorderen Rändern und Flächen der Lungen auf. Gerade dieses local beschränkte Anfangsstadium ist einer der besten Beweise für den hier entwickelten Causalnexus.

Auch bei dieser Degeneration des Thorax habe ich schon in meinen ersten Untersuchungen auf interessante Compensationsvorgänge aufmerksam gemacht. Fast alle Autoren beschreiben zunächst die Hypertrophie der exspiratorischen Hilfsmuskeln. Interessanter Weise zeigt sich dieser regulatorische Vorgang sehr zeitig an dem Muskel, der am Ausgangspunkt der Anomalie, nämlich an den Rippenknorpeln, entspringt. Dieser unter normalen Verhältnissen bekanntlich nur schwach angelegte Musculus triangularis sterni entwickelt sich oft zu ausserordentlicher Stärke; er

vermag in einzelnen Fällen die Rippenknorpel in ihren äusseren Enden etwas herabzubiegen. Er hypertrophirt in seinen einzelnen Zacken entsprechend der Degeneration der zugehörigen Rippenknorpel, so dass seine Gestalt eine unregelmässige werden kann.[1])

Sowohl der anatomische, als auch der klinische Nachweis der starren Dilatation ist ungemein einfach zu führen. Neben den bisherigen klinischen diagnostischen Hülfsmitteln hat auch hier die Radioskopie vortreffliche Dienste geleistet: Die Veränderung der Rippenknorpel, ihre Unbeweglichkeit, das Verhalten des gedehnten Zwerchfelles, alles das ist ungemein klar am lebenden Menschen zu beobachten.

Das rationelle Mittel zur Mobilisation des starr dilatirten Thorax ist die Excision keilförmiger Stücke aus den degenerirten Rippenknorpeln. Wer die mechanischen Folgen der Anomalie am Lebenden und an der Leiche unbefangen beobachtet, dem wird sich diese Indication geradezu aufdrängen, wie die Beobachtung gewisser Contracturen Stromeyer und Dieffenbach zur Tenotomie und der klinische Nachweis des hochgradigen Spannungszustandes des glaukomatösen Bulbus A. v. Graefe zur Iridectomie gedrängt hat.

Uebrigens ist das alveoläre Emphysem von mehreren Autoren als einer mechanischer (gymnastischen, Massage-) Behandlung zugänglich bezeichnet worden.

Auf die Frage nach dem Zeitpunkt für die Operation muss geantwortet werden „nicht zu spät", nicht nachdem bereits hochgradige Verödung des Lungengewebes, Atrophie des Zwerchfelles und secundäre Herzaffectionen aufgetreten sind. Dass aber trotz ziemlich beträchtlicher derartiger secundärer Erscheinungen die chirurgische Behandlung doch noch sehr bemerkenswerthen Erfolg haben kann, beweist folgender Fall.

Ich bringe die Krankengeschichte des Tischlers Franz M. nach dem Journal der medicinischen Klinik in der Charité des Herrn Fr. Kraus und der chirurgischen Klinik der Charité des Herrn O. Hildebrand.[2])

Der 46jährige Mann ist am 6. Februar 1906 aufgenommen worden. Die Anamnese ist ohne Belang. 1895 hat er eine Pneumonie durchgemacht, seitdem leidet er an Athemnot, Hustenauswurf, zwischendurch an heftigen Anfällen von Dyspnoe, seit einem Jahr an fast andauernder Athemnoth mit Anfällen von Herzklopfen. Er ist vielfach in Spitälern behandelt worden.

Im Februar d. J. steigerten sich die Beschwerden. Der Schlaf ist schlecht; der Kranke ist fast andauernd ausser Bett. Er hat früher viel geraucht und täglich einen halben Liter Schnaps und mehrere Gläser Bier getrunken. Infectionen hat er nicht durchgemacht. Der untersetzte, schlaff muskulirte Mann zeigt Fussödeme, hat einen ausgeprägten fassförmigen Thorax mit einer oberen Brustapertur, die im geraden Durchmesser 14 cm beträgt. Der Hals ist sehr kurz, der untere Rippenbogen colossal aus-

1) Ich möchte hierbei auf den Vorgang aufmerksam machen, vermöge dessen unter den beschriebenen Umständen ein phylogenetisch entschieden in Rückbildung begriffener Muskel (cf. Wiedersheim l. c. S. 116) ontogenetisch progressiv sich entwickeln kann.

2) Beiden Herren Collegen statte ich für die freundlich gewährte Erlaubniss, den Fall mitbeobachten und die klinischen Protokolle für die Publication der Krankengeschichte benützen zu dürfen, hier meinen besten Dank ab.

gedehnt; geringe Skoliose; bei der tiefsten Inspiration dilatirt sich der Thorax nur um 2 cm, von 95 auf 97 cm. Die Hülfsmuskeln der Inspiration werden stark betheiligt, die Lungengrenze ist $2^1/_2$ cm über den Schlüsselbeinen und am unteren Rande der 7. Rippe; am Rücken, am 7. Halswirbel und an dem 1. Lendenwirbel; bei Inspiration unverschiebbar. Schachtelton, Giemen und Schnurren, Pfeifen, trockene Rhonchi, Athemgeräusch sehr leise, Hustenreiz; reichlicher Auswurf nicht eitrig, Spitzenstoss im 6. Intercostalraum, dumpfe Erschütterung, Herz geht über den rechten Sternalrand hinaus, links ausserhalb der Mamillarlinie; Querstellung bei leichter Percussion, bei stärkerer sind die Grenzen nicht nachweisbar; erster Ton dumpf, zweiter Pulmonalton accentuirt; Arhythmie, Pulsus bigeminus, Arterien geschlängelt, rigide; die Leber vergrössert, abwärts gedrängt; Milz an der vorderen Axillarlinie nachweisbar; etwas Albuminurie 0,3 auf 1000 (Esbach). Hyaline Cylinder mit Nierenepithel. Nervensystem nicht gestört. Vitale Capacität 800. In der klinischen Vorstellung am 8. Februar wird die Diagnose: alveoläres Emphysem gestellt.

Am 6. März wird der Kranke auf die chirurgische Klinik verlegt. Die Beschwerden haben sich bedeutend gesteigert. Der Kranke befindet sich andauernd in Orthopnoe. Die Haut ist kühl und feucht, das Gesicht stark cyanotisch.

Am 8. März wird die Operation unter Schleich'scher Anästhesie ausgeführt, da die Chloroformnarkose durch den Zustand des Kranken contraindicirt ist. Ein flachbogenförmiger Schnitt legt die Gegend der 2. und 3. Rippe rechterseits frei. Nach Abpräparirung des Pectoralmuskels wird aus dem 2. und aus dem 3. Rippenknorpel je ein ungefähr $1^1/_2$ cm breites Stück, nach unten zu keilförmig verjüngt, ausgeschnitten. Der Kranke wird durch die schmerzhafte Operation so angegriffen, dass man von weiteren Resectionen absteht. Der Knorpel zeigt auf dem Durchschnitt bedeutende Auftreibung, Höhlenbildung und exquisite braungelbe Zerfaserung. Sofort nach Durchschneidung des Knorpels fallen die befreiten Rippen nach ab- und einwärts in Exspirationsstellung und bewegen sich bei der Athmung in normaler Weise, was bei dem starren Verhalten der benachbarten nicht operirten Rippen im höchsten Grade auffällt. Die Blutung war aus den gestauten Venen bei der Durchtrennung der Weichtheile nicht unbeträchtlich. Am 9. März behauptet der Operirte, bedeutend leichter Athem holen zu können. Er hat die Nacht über im Bette in Rückenlage zubringen können. Da in der folgenden Zeit das Oedem der Beine und Ascites gestiegen sind, ausserdem die Herzbeschwerden sehr stark hervortreten, so wird Digitalis und Diuretin dargereicht. Das Befinden des Kranken bessert sich in der nächsten Zeit, und auf seinen ausdrücklichen Wunsch wird am 24. April die Durchschneidung der 2., 3. und 4. Rippe auf der linken Seite ausgeführt. Hier wird der Pectoralmuskel nicht mehr abpräparirt, sondern über den Rippenknorpeln gespalten. Die Beschaffenheit der Knorpel ist genau wie auf der rechten Seite, trotzdem ist der mechanische Erfolg auf die befreiten Rippen nicht so eclatant, wie auf der rechten Seite, wohl wegen der festen Unterlage des colossal erweiterten Herzens. Der Operirte wird, nachdem die Cyanose im Gesicht und an den Händen, wie auch die Fussödeme bedeutend zurückgegangen, die Athmung tiefer und ruhiger geworden ist, die Nächte im Bett zugebracht werden konnten, am 16. Mai wieder auf die innere Klinik verlegt. Dort constatirt man die inspiratorische Erweiterung des Thorax von 95 auf 100, eine vitale Capacität auf 1250, die sich weiterhin auf 1400 hebt. Albuminurie $1^1/_2$ auf 1000, keine Cylinder, bedeutend besseres Befinden, deutlich stärkere Beweglichkeit des Thorax, die rechte Seite nicht mehr so stark fassförmig vorgewölbt; Radioskopie zeigt freie respiratorische Beweglichkeit der operirten Rippenringe. Am 4. August 1906 wird respiratorische Beweglichkeit des Thorax in der Mammaregion von 95 bis auf 102 cm; obere Lungengrenze 1 cm oberhalb der Clavikeln, untere Grenze am oberen Rand der 7. Rippe; hinten 10. Dornfortsatz constatirt. Der Kranke rühmt das freie Athmen, wird aber durch Herzklopfen, Leberschmerzhaftigkeit, Bauchauftreibung (Ascites) gequält.

Cyanose des Gesichtes und der Hände fast geschwunden. Die von Herrn Kraus am 8. September ausgeführte radioskopische Untersuchung ergiebt den im Februar aufgenommenen Befund am Herzen unverändert.

Diese Erfahrung ist nach dem Urtheile Aller, die den Verlauf des Falles beobachtet haben, geeignet, die Ueberzeugung von der Richtigkeit der Indication zur operativen Behandlung der starren Dilatation zu verstärken. Alle Erwägungen über die Rückbildungsfähigkeit der emphysematösen Lungenentartung, der Herzaffection, der Leber- und Nierenveränderungen sind nicht im Stande, die rationelle Begründung der Indication zur Operation principiell zu erschüttern; sie sprechen nur bei der Bestimmung des Zeitpunktes der vorzunehmenden Operation ein gewichtiges Wort mit. Die Indication heisst einfach: chirurgische Mobilisation des starr dilatirten Thorax, womöglich vor Ausbildung der bekannten secundären Degenerationen. Nach der Beobachtung dieses Falles leistet die Operation Entspannung und freie Bewegung des inspirationsstarren Thorax und damit Hebung der vitalen Capacität; und dies sind die hauptsächlichsten Erfordernisse, die man an eine reelle Behandlung dieses Emphysems zu stellen hat. Die Ausführung der Operation selbst ist nach Ausspruch Hildebrand's eine absolut sichere, in keiner Weise bedenkliche, und derselbe schliesst einen Brief in dieser Angelegenheit in folgenden Sätzen: „Mein Eindruck ist durchaus der, dass man die principielle Berechtigung der Eingriffe zugeben muss und dass es wünschenswerth ist, dass die Patienten eher zur Operation kommen. Ist es dann möglich, den Eingriff in Narkose zu machen, so wird man ausgiebiger reseciren können, und der Nutzen wird noch eclatanter sein. Es ist auch anzunehmen, dass die Beweglichkeit der Rippen von Dauer sein wird, da die Resection im Bereiche des Rippenknorpels gemacht wird und eine Regeneration hier von geringer Bedeutung ist."

Auf Grund meiner pathologisch-anatomischen Untersuchungen möchte ich empfehlen, die Excision der Knorpelstücke nicht hart am Rippenknochen auszuführen, damit der Ansatz des Musculus triangularis, der gerade an der Knorpelknochengrenze entspringt, geschont werde. Der Muskel wirkt in seinen oberen Partien ganz energisch exspiratorisch.

Es ist klar, dass für die klinische Beobachtung des alveolären Emphysems durch die chirurgische Behandlung ein neues Feld eröffnet wird. In wie weit die Mobilisation des Thorax den Zustand der emphysematösen Lunge, des dilatirten Herzens, der in starker venöser Stauung befindlichen Unterleibsorgane, speciell der Leber und der Niere, beeinflussen kann, lässt sich von vornherein garnicht sagen. Ich hüte mich, hier Conjecturen auszusprechen.

Uebrigens ist man, seitdem ich diese operative Behandlung vorgeschlagen habe, bekanntlich längst über diese Grenzen der chirurgischen Behandlung des Thorax und der Lungen überhaupt hinausgegangen. Ich verweise auf die Publicationen des Herrn Garrè („Die chirurgische Behandlung der Lungenkrankheiten." Aus den Mittheilungen aus dem Grenzgebiet der Medicin und Chirurgie. 9. Bd. 3. Heft. 1902) und des Herrn Karewski („Die Chirurgie der Lunge und der Pleura." Deutsche Klinik. 1903).

Es mag gestattet sein, am Ende dieser Auseinandersetzung darauf hinzuweisen, dass die chirurgische Mobilisation des Thorax in die Reihe der chirurgischen Eingriffe gehört, welche eine dauernde Offenhaltung des Schädels und eine Mobilisation mit Dilatation des weiblichen Beckens beabsichtigen: am Schädel die Lannelongue'sche Excision von Stücken aus dem Schädeldach zum Zwecke der Befreiung des vom zu engen Schädel eingeengten Gehirns und am Becken die Symphyseotomie und Pubeotomie zum Zwecke der Ermöglichung des Durchtritts des unverletzten Kindes.

Die Ausgangspunkte und die Begründung dieser pathologischen Untersuchungen führen nothwendig auf einige physiologische und anatomisch-anthropologische Fragen, die wir hier kurz besprechen wollen. Es handelt sich zuerst um die Frage der Atmungsmechanik der oberen Brustapertur. Bekanntlich hat man früher die obere Apertur als eigener Atmungsbewegung entbehrend, gewissermassen für das Punctum fixum des respiratorischen Thorax gehalten. Der bekannte Hyrtl'sche Versuch, vor allem aber die Messung des geraden Durchmessers der oberen Apertur während tiefer In- und Exspiration mittels des mit Neigungsmesser versehenen Tastercirkels liefern den vollwichtigen Beweis für die active Betheiligung der oberen Apertur an der Respirationsbewegung des ganzen Thorax. Allerdings ist dieselbe in Bezug auf Richtung und Ergiebigkeit der Bewegung wesentlich von den Bewegungen der unteren Thoraxpartien verschieden. Das auffallend freie Wirbelgelenk an den mehr horizontal gelegenen Processus transversi, der mit 30° zum Horizont geneigte Verlauf des ersten Rippenbogens, der kurze derbe, von der Rippe nach dem Manubrium zu sich verbreiternde, von oben aussen, hinten nach unten, innen vorn verlaufende, ohne Gelenk an das Manubrium sich inserirende, flach und eben verlaufende Rippenknorpel stehen gegenüber den straffen, an den mehr sagittal gerichteten Processus transversi angebrachten Gelenken, der auf 50° verstärkten Neigung der unteren Rippenbogen, den an den Rippen in einem Winkel abgehenden, von aussen unten und hinten nach innen, oben und vorn sich allmählich verjüngenden, gelenkig an das Sternum sich inserirenden exspiratorisch spiralig gewundenen langen und sehr biegsamen Rippenknorpeln des dritten bis siebenten Rippenbogens. (Der zweite Rippenbogen nimmt eine vermittelnde Stellung ein.) Alle diese Eigenthümlichkeiten bedingen bekanntermaassen verschiedene Bewegungsrichtung, verschiedene Erweiterungsmaasse der oberen und der unteren Thoraxpartien. Ich habe nachgewiesen, dass der erste exspiratorisch flach ebene Rippenknorpel eine inspiratorische Spiralform, dass die unteren exspiratorisch-spiralig gestellten Knorpel inspiratorisch eine ebene Gestalt annehmen, dass damit ein von unten nach oben wachsender Spannungszustand durch die Inspiration geschaffen wird, der in der Exspiration mit Federkraft automatisch ausgelöst wird. Ich habe neuerdings darauf hingewiesen, dass dieses physiologische Verhalten der Knorpel durch ihre pathologischen Veränderungen bei der starren Dilatation in einem Experimentum crucis naturae bewiesen wird. Die Knorpel erstarren in Inspirationsstellung, und dabei werden der erste Knorpel in Spiral-, die unteren Knorpel in Planstellung fixirt.

Zur Beurtheilung der Folgen der Stenose der oberen Apertur für die Lungenspitzen im frühkindlichen und im erwachsenen Alter ist auf die schon von Aeby gemachte Beobachtung hinzuweisen, nach welcher noch beim neugeborenen Kind die Lungenspitze mit der Pleurakappe unterhalb der oberen Apertur liegt und erst mit fortschreitendem Wachsthum mit verstärkter Neigung der oberen Apertur mit dem 2. Lebensjahre in den Umfang der oberen Apertur tritt. Es ist dies ein für das Verständniss der physiologischen und pathologischen Vorgänge der Lungenspitze höchst wichtiger Umstand.

Hieran schliesst sich eine andere für die physiologischen und pathologischen Vorgänge der Athmung wichtige Frage. Entspricht der nach den oberen Thoraxpartien zu erschwerten inspiratorischen Bewegung eine nach oben zu abnehmende inspiratorische Verschiebung und Ventilation der Lunge, und weiterhin, steigert sich dieses Verhalten bei pathologisch vermehrtem, bis zur Unüberwindlichkeit gehendem Widerstande der oberen Thoraxpartien, so dass Lahmlegung der Verschiebung und Aufhören der Ventilation der Lunge bewirkt wird? Da mir die physiologischen Handbücher keine genügend klare Darstellung der hierfür wichtigen Vorgänge gaben, so habe ich mich an Herrn L. Hermann in Königsberg um Aufklärung gewandt und habe auf meine diesbezüglichen Fragen folgende Antwort erhalten, die ich mit gütiger Erlaubniss des Autors hier wörtlich hinsetze[1]).

„Dass die Athembewegungen auf die Blutbewegung in den Lungen beträchtlichen Einfluss haben, ist nicht zu bezweifeln; es scheint nach den Versuchen von Quincke und Pfeiffer und vielen anderen, dass jede Inspiration eine aspiratorische Erweiterung der Lungengefässe herbeiführt. Eine Zusammenstellung aller einschlägigen Versuche finden Sie (von Rollett) im IV. Bande, 1. Abth., meines Handbuches der Physiologie. Seitdem ist meines Wissens nichts Wesentliches hinzugekommen.

Wie weit nun diese Umstände für die Ernährung des Lungengewebes in Betracht kommen, lässt sich nicht übersehen, indess dürfte es für ein Organ nicht ganz gleichgültig sein, wenn sein Blutgehalt in ziemlich raschem Tempo regelmässig wechselt. Eine directe Beeinflussung der Ernährung durch den Volumwechsel, etwa nach Art einer Massagewirkung, ist ebenfalls nicht undenkbar, Thatsachen sind mir aber nicht bekannt. Anzuführen ist hier noch, dass der Wechsel des Dehnungszustandes der Lunge nachgewiesenermaassen auf das Athmungscentrum durch Vermittlung centripetaler Vagusfasern zurückwirkt (Hering und Breuer u. a.); so ist denn auch eine Rückwirkung auf die Innervation der Bronchialmuskeln (Vagi), sowie auf etwaige trophische Fasern der Lungen nicht ausgeschlossen. (Solche trophischen Fasern, dem Vagus häufig zugeschrieben [zur Erklärung der Vaguspneumonie], sind niemals sicher nachgewiesen; die angebliche vasomotorische Beziehung der Vagi zu den Lungen ist bestimmt widerlegt.) Diese Reflexe könnten auch local sein.

Was nun Ihre zweite Frage betrifft, ob Stenosen oder Sklerosen des

1) Der Brief ist datirt „Königsberg Pr., 4. Januar 1902." — Ich wiederhole hier dem verehrten Collegen meinen besten Dank.

obersten Thoraxabschnittes die Athmung der Lungenspitzen beeinträchtigen können (wenigstens muss diese Frage erst bejahend beantwortet sein, ehe Ihre directe Frage beantwortet werden kann, ob solche Stenosen durch Athmungshinderung die Circulation oder Ernährung der Lungenspitzen beeinträchtigen können), so glaube ich vom rein physiologischen Standpunkt mit Nein antworten zu müssen. Die Volumvergrösserung des Thorax, sagen wir um ein n-tel des exspiratorischen Volums, dehnt jedes Volumelement der Lungen, wo es auch liegen mag, um ein n-tel aus (genauer um mehr als ein n-tel, weil das Herz nur wenig an der Ausgleichung theilnimmt. Ich will nur sagen, dass die proportionale Volumänderung für alle Lungenabschnitte gleich sein muss, abgesehen von dem am Schlusse angeführten möglichen Umstande); es kommt also garnicht darauf an, ob ein gegebener Abschnitt der Lungen zufällig in einem solchen Thoraxtheil liegt, welcher selber seine Form weniger oder selbst garnicht verändert, also eine Art ganz starren Recessus des Thorax bildet.[1]) Ich zeige in meinen Vorlesungen die Thoraxverhältnisse gewöhnlich mit einem gläsernen Thorax[2]), in welchem die Brusteingeweide eines Hundes so eingelassen sind, dass die Luftröhre nach aussen Communication hat. (Ausserdem communicirt das rechte Herz mit einem Wasserbehälter, um die Blutaspiration zu demonstriren, was ich hier nicht weiter berücksichtige.) Unten ist die Flasche durch eine dicke Gummikappe mit Griff verschlossen. Nach der Evacuirung legt sich die Lunge überall an die Glaswand an und das künstliche Zwerchfell zieht sich concav ein. Zieht man dann an dem Griffe der Gummikappe (künstliche Inspiration), so folgt die Lunge nach und Sie werden nicht daran zweifeln, dass der obere Theil der Lungen, welcher nur der starren Glaswand anliegt, ebenso an der Volumvergrösserung sich betheiligt, wie der untere, dem Zwerchfell unmittelbar anliegende; wenigstens ist absolut kein physikalischer Grund vorhanden, warum es anders sein sollte. Uebrigens könnte man leicht das Modell so modicifiren, dass es den Verhältnissen der vorliegenden Frage sich mehr anpasst, etwa indem man ein Cylindergefäss verwendet, dessen oberen Theil die Lungen ausfüllen, unten mit Quecksilber gefüllt, das wie bei den Gaspumpen mit einem langen Schlauch und einer Füllkugel communicirt; beim Senken derselben muss sich ebenfalls die Lunge dehnen, und wird es sicher ganz gleichmässig thun.

Natürlich sind die Umstände ganz anders, wenn etwa durch Adhäsionen ein Theil der Lungen, z. B. die Lungenspitzen, am Herabdrücken und somit an der Entfaltung behindert ist, worauf sich aber Ihre Frage wohl nicht bezieht.

Noch einen Umstand möchte ich nicht übergehen. Wenn nämlich der Pleuraüberzug der Lungen etwas weniger dehnbar ist, als das eigentliche Parenchym, so wird die Entfaltung der Lungen nicht mehr

---

1) Im Original nicht gesperrt.

2) Drei hinzugegebene schematische Figuren konnten hier ohne Schädigung des Verständnisses der folgenden Sätze weggelassen werden.

ganz gleichmässig sein, sondern die Abschnitte werden sich um so weniger betheiligen, je geringer ihr Umfang (d. h. je grösser für gleiche Volumdehnung die Beanspruchung des Pleuraüberzuges). Unter diesen Umständen würde also die Lungenspitze einen geringeren respiratorischen Volumwechsel zeigen, und besonders dann, wenn sie durch Stenose des oberen Rippenringes congenital oder durch Zurückbleiben im Wachsthum einen besonders geringen Umfang, also eine besonders grosse Beengung durch den weniger dehnbaren Pleuraüberzug hat. Aber über die relative Dehnbarkeit des Pleuraüberzuges sind mir keine Versuche bekannt, und es würde eine interessante, aber nicht ganz leichte Aufgabe sein, solche einwandfrei anzustellen.

Die Nebeneinanderstellung der diese Punkte behandelnden Partien aus einigen neueren physiologischen und pathologischen Werken[1]) mit dem eben gelesenen Briefe ist für unseren Zweck von Interesse.

Rosenthal („Die Physiologie der Athembewegungen" in dem Hermann'schen Handbuche der Physiologie, 1880, 4. Bd., 2. Theil, Seite 180) schreibt bei der Beschreibung der Bewegung der Lunge:

„Aber der Grad dieser Verschiebung (Zwerchfellswirkung) ist um so geringer, je höher der beobachtete Punkt der Lungenoberfläche liegt. Die Erklärung dieser Thatsache ist leicht, wenn man bedenkt, dass die Lunge wie ein elastischer Körper sich verhält, dessen höchste Stelle unbewegt bleibt, während die Kraft, welche ihn ausdehnt, an seinem unteren Ende wirkt. Ein an einem Ende festgehaltener, durch einen Zug am anderen Ende ausgedehnter Kautschukstreif würde sich gerade so verhalten. Trotz dieser Verschiedenheit in dem Grade der äusseren Verschiebung ist doch die Ausdehnung, welche jedes Element des elastischen Körpers erfährt, die gleiche. Und so müssen wir annehmen, dass der Rauminhalt jedes Alveolarraumes um einen gleichen Bruchtheil vergrössert wird, wenngleich die Raumvergrösserung nur am unteren Ende der Lunge Platz greift. Die akustischen Begleiterscheinungen der Athembewegungen (Athmungsgeräusche), welche an dem ganzen Lungengebiete hörbar sind (überall gleichmässig? F.), beweisen dies auch."

Birch-Hirschfeld (Deutsches Archiv f. klin. Med., 64. Bd., S. 115) lässt sich folgendermaassen aus: „Die Bewegung der Bronchien in der Respiration müssen die relative Lage der einzelnen Lungentheile verschieben, die sich nicht in äusseren Formveränderungen zeigen, und ein Lungenabschnitt kann ohne wesentliche Ortsveränderung eine respirato-

1) Von älteren Autoren führe ich nur Magendie's (Vorlesungen über die physikalischen Erscheinungen des Lebens, übersetzt von Barwitz, 1837) auf Experimente gegründete Aeusserungen an. S. 151 (13. Vorlesung) „Die Luft dringt nicht bei jeder Bewegung des Einatmens gleichmässig in alle Lappen der Lunge. Es wäre eine falsche Vorstellung von den Verrichtungen des Organs, wenn man glauben wollte, dass alle Theile seines Gewebes zugleich für das Athmen dienen. Die Luft wird meist nur in eine gewisse Zahl der Lungenläppchen aufgenommen; nur bei tiefer Einathmung tritt sie in sämmtliche Läppchen" und S. 157 „Die Ausdehnung des Thorax bewirkt nicht immer, dass die Luft in die ganze Ausdehnung der Lunge dringt. Wie bei gewöhnlicher Inspiration nicht alle Inspirationsmuskeln agiren, so wird auch nur ein Theil der Lungenzellen von Luft durchdrungen."

rische Volumsveränderung durchmachen. Unmittelbare Beobachtung dieser Vorgänge ist so wenig möglich wie Feststellung des respiratorischen Druckes in den einzelnen Lungenabschnitten."

Seite 116: „Man sucht vergeblich nach weiteren physiologischen Grundlagen zur Bestimmung der Betheiligung der einzelnen Lungenabschnitte an der Athmung . . ."

„In den physiologischen Lehrbüchern ist die Frage nicht berücksichtigt oder nur kurz berührt, z. B. bei Rosenthal, der es als ein nothwendiges Postulat hinstellt, dass trotz der Verschiedenheit im Grade der äusseren Verschiebung bei jedem Athemzuge alle Lungentheile gleichmässig an der Ausdehnung betheiligt sind."

„Die anatomisch-physiologischen Momente mit den pathologisch-anatomischen Befunden reichen aus, um die Prädilection des Gebietes des Bronchus apicalis posterior für Tuberculose aus der geringen respiratorischen Leistungsfähigkeit des betreffenden Lungenabschnitts zu erklären."

„Beim Kinde besteht noch nicht die ungünstige Topographie des apicalen Bronchus. Nach Aeby geht das Wachsthum der Lungen mit erheblicher Emporschiebung der Lungenkuppe einher."

Endlich führe ich folgenden Passus aus der Arbeit von H. Boruttau (Die Athembewegungen und ihre Innervation im Handbuch der Physiologie des Menschen von Nagel 1905) an.

Seite 4: „Zur passiven Erweiterung bei der Inspiration sind die Lungen in hohem Grade befähigt, durch ihren reichlichen Gehalt an elastischem Gewebe, dessen Vertheilung die gleichmässige Erweiterung aller Alveolen bei der Inspiration erlaubt."

Seite 8: „Die Lunge erweitert sich bei der Contraction des Zwerchfells in allen ihren Theilen gleichmässig, was deutlich erkannt werden kann, wenn man in einem obersten und einem untersten Intercostalraum die Weichtheile bis auf die Pleura abräumt . . . Man erkennt an ihren Pigmentflecken überall das Auf- und Abgehen der Lungenoberflächentheile, natürlich unten am ausgiebigsten und oben am geringsten."

Hierzu folgende Anmerkung: „Aus letzterem Grunde erklärt sich die Bevorzugung der Lungenspitze in Bezug auf pleuritische Adhäsionen, ebenso wie die leichte Primäraffection derselben bei Erkrankungen — Spitzenkatarrhe, tuberculöse Spitzeninfiltration — ausser durch die relative Anämie sicher auch durch die etwas mangelhaftere Ventilation erklärt wird; umgekehrt erweitern sich zuerst und am kräftigsten die Alveolen des unteren Lungenrandes, weswegen das Emphysem bei mechanischer u. s. w. Athembehinderung stets hier beginnt."

Leichenexperimente und klinische, mit allen modernen Methoden ausgeführte Beobachtungen an gesunden und kranken Menschen sprechen direct gegen die Hermann'sche Auffassung, deren Angelpunkt (s. S. 489 den gesperrt gedruckten Passus) auf die anatomischen Verhältnisse des Thorax nicht sicher anwendbar erscheint. Meine Beobachtungen, zunächst an Leichen atelectatischer Neugeborener[1]) wie auch erwachsener

1) Bei Ausführung und Beurtheilung dieser Versuche muss die Beobachtung Hermann's und Keller's (Pflüger's Archiv, 1879) berücksichtigt werden, dass zur Aufblasung atelectatischer Lungen viel grössere Gewalt nöthig ist, als zu der

Personen ohne Lungenaffectionen haben ergeben, dass beim Aufblasen mit mässiger Kraft sich stets die vorderen und unteren Partien der Lungen zuerst und deutlich verschieben und mit Luft füllen und erst bei verstärktem Einblasen allmälig auch die nach oben zu gelegenen und ganz zuletzt die Spitzen der Lunge. Dementsprechend sieht man, wie mir Herr College Kraus gezeigt hat, bei der Radioskopie der Lungen gesunder Menschen im Anfang der Inspiration die unteren und vorderen Partien der Lungen durch Luftfüllung sich aufhellen, und erst allmälig bei verstärkter und tiefster Inspiration auch die oberen Partien. Nach den Birch-Hirschfeld'schen Untersuchungen über den Bronchialbaum muss man annehmen, dass nicht bloss die von unten nach oben sich steigernde Erschwerung der Bewegung des knöchernen und knorpligen Thorax die Schuld an diesem Verhalten ist, sondern dass auch in der Beschaffenheit der Lungen, speciell des Bronchialbaumes, und wohl auch in der Art der Befestigung der Lungen an der Hinterwand des Thorax der Grund für dieses Verhalten liege. Dass die Behinderung der inspiratorischen Erweiterung des Thorax an einer bestimmten Stelle auch die entsprechende, darunter gelegene Lungenpartie trotz freier Bewegung der übrigen Partien des Thorax in der Ventilation lahm legt, hat mir die Beobachtung eines hochinteressanten Falles auf der Kraus'schen Klinik von completer Lähmung des Zwerchfells aus centraler Ursache bei einem kräftigen Manne bewiesen. Die Radioskopie zeigt neben der vollkommenen Unbeweglichkeit des tief stehenden Diaphragmas Unbeweglichkeit und Dunkelbleiben der unteren Lungenlappen bei Aufhellung der mittleren und oberen Partien. Dass die tägliche Erfahrung der Auscultation der Lungen, nach welcher die Lungenspitzen bei der gewöhnlichen, besonders ventralen Athmung sehr wenig ventilirt werden und deshalb kein oder sehr schwaches Athemgeräusch hören lassen und dies erst bei tiefster Inspiration deutlich geben, spricht ebenfalls in diesem Sinne. Hiernach wird begreiflich, dass die von uns nachgewiesene Stenose der oberen Brustapertur durch die von ihr bedingte Unbeweglichkeit die Verschiebung und Lüftung der Lungenspitze in hohem Grade erschweren, ja verhindern muss. Die von Birch-Hirschfeld hervorgehobene Beschaffenheit des apicalen Bronchus wirkt in dieser Richtung mit. Die Stenose an und für sich bewirkt bei einem gewissen Grade an der in die obere Apertur hineinragenden Lungenspitze die Schmorl'sche Furche. Es ist klar, dass diese Umstände eine retardirende Circulationsstörung in der betroffenen Lungenpartie hervorbringen müssen und dass die beschriebenen Compensationsvorgänge der Ausbildung des Louis'schen Winkels und des freien Gelenkes am 1. Rippenringe mit Wiederherstellung der Beweglichkeit der oberen Thoraxpartie die Verschiebung und Ventilation der Lungenspitzen, die Belebung der Circulation bewirken und damit eine

---

lufthaltiger Lungen (Ursache „Adhärenz der Alveolen- und Bronchenwände"). Für die freundliche Ueberlassung der Kinderleichen zu diesen Experimenten und der Erlaubniss, diese in dem Laboratorium der Charité-Frauenklinik auszuführen, sage ich Herrn Collegen Bumm meinen besten Dank.

Heilung der entstandenen Schädigungen der Lungenspitze anzubahnen imstande sind; endlich, dass die von uns vorgeschlagene Operation der Durchschneidung des ersten Rippenknorpels in Anlehnung an diese Naturheilvorgänge rationell begründet ist. Dass speciell die Belebung der Circulation in der Lungenspitze nach den Bier'schen gewichtigen Erfahrungen günstig wirken muss, ist klar.

Sehr einfach und durchsichtig liegen die Sachen bei der Indication zur operativen Behandlung der starren Dilatation. Ich habe oben darüber bereits das Nöthige gesagt. Gewiss sind starre Dilatation, Atrophie des Diaphragma, Hypertrophie der Expirationsmuskeln, Degeneration der elasticitätsgeschwächten Lungen zusammengehörige Momente des Krankheitsprocesses; aber die Thoraxdegeneration ist das Primäre. Darauf deutet, wie oben gesagt, schon das auf umschriebene Thoraxpartien beschränkte Auftreten der Knorpeldegeneration und des Emphysems der entsprechenden Lungenpartien. Für den Physiologen interessant sind Beobachtungen an unreif geborenen und an neugeborenen Kindern. Bis zur Geburt füllen die luftleeren Lungen den Thorax so vollkommen, dass Eröffnung des Thorax keinen Pneumothorax erzeugt (Bernstein). Auch bei Kindern, die acht Tage geathmet haben, sinken die Lungen bei Eröffnung der Pleurahöhle nicht zusammen. Erst im weiteren Wachsthum wird der Thorax so umfangreich, dass die Lungen unter elastischer Spannung sich dehnen müssen (Hermann). Da auch im nicht erweiterten Thorax der Innenraum grösser ist, als das Volumen der zusammengesunkenen herausgenommenen Lungen, so müssen sich die Lungen in ihrer natürlichen Lage innerhalb des Thorax ausgedehnt haben, also in einem gewissen Grade elastischer Spannung befinden. Letztere wird um so grösser sein, je erweiterter der Brustraum ist und umgekehrt. (Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1893. S. 205.) Damit wäre eigentlich physiologisch ein Paradigma für die Entstehung des Emphysems gegeben.[1])

Einen ähnlichen Gedankengang löst die Beobachtung des Athemmechanismus der Schildkröten aus, worauf mich Herr von Hansemann bei diesen Untersuchungen in seinem Institute aufmerksam gemacht hat. Es wies darauf hin, dass der nahezu starre Thorax der Schildkröten die Lungen nothwendig in einem Zustande inspiratorischer Füllung halten müsse.

Wie erfolgt nun das Respirationsspiel?

Was sagen die Physiologen und die Zoologen hierüber?

Vierordt (Artikel „Respiration" in R. Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. 1844. 2. Bd. S. 832) sagt: „Bei den Thieren, die keine

1) Da der durch den ersten Athemzug dilatirte Thorax auch durch die energischste Exspirationsanstrengung nicht mehr in den vorherigen Zustand und die im selben Vorgange mit Luft gefüllte Lunge ebensowenig in den vorigen luftleeren Zustand gebracht werden kann, so muss an beiden Organen eine Art Sperrvorrichtung, welche gerade durch den ersten Athemzug in Bethätigung gesetzt wird, vorhanden sein. Ueber diese Vorrichtung hat man bisher nur unsichere Hypothesen. Der erste Athemzug stellt den ganzen Vorgang gewissermassen auf einen höheren Ton ein, erhebt ihn auf ein gegen den atelectatischen Zustand höheres Niveau, auf dem sich dann das Athemspiel dauernd abspielt.

wahren Rippen haben oder bei welchen, wie bei den Schildkröten, die Rippen zu einem unbeweglichen Ganzen untereinander verschmolzen sind, kann die Ventilation natürlich nicht vom Thorax bewerkstelligt werden. Die Respirationsbewegungen werden hier durch die Kiefer-Zungenbein- und Kehlbewegungen vermittelt."

Herr A. Götte (Strassburg Els.) schreibt mir auf meine Anfrage: „Ihre Frage ist mir schon mehr als einmal von anderer Seite vorgelegt worden. Eine Literatur darüber ist mir nicht bekannt; Sie müssen sich schon vorläufig damit begnügen, was ich aus eigener anatomischer Erfahrung darüber zu sagen weiss.

Die Schildkröten haben wahrscheinlich kein grosses Athembedürfniss und dennoch sind ihre Lungen die relativ grössten unter den Wirbelthieren und für Reptilien ausserordentlich schwammig, d. h. mit grosser Respirationsfläche versehen. Aufgeblasen füllen sie den grössten Theil der Leibeshöhle. Sie können natürlich durch die starre Körperwand nicht zusammengedrückt werden; dagegen besitzen die Thiere einen mächtigen seitlichen Abdominalmuskel frei innerhalb ihrer Kapsel, der die Lunge comprimiren kann, wobei natürlich die weiche Körperwand vor und hinter der Kapsel, am Halse und seitlich vom Schwanz jeweilig einsinken muss — anders wie bei der Brustathmung. Die Grösse der Lunge hat vielleicht die Bedeutung, dass ein Theil derselben nur Luftreservoir zur Aufspeicherung von Luftvorrath ist, wie bei den Schlangen, deren hinterer Lungenabschnitt nicht respiratorisch wirkt, sondern während des Schlingactes, der die Respiration behindert, Athemluft im Innern liefert." [1])

Wir werden sehen, dass diese Beurtheilung der Vorgänge bei der Athmung der Schildkröten sich in den wichtigsten Punkten mit von Hansemann's und meinen Ansichten berührt.

Herr R. Du Bois-Reymond hat die Güte gehabt, mir eine kurze Notiz aus den „Notes de Physiologie" (Presenté à la société Linnéenne de Lyon) von Raphaël Dubois („Application des rayons x à l'étude du mécanisme respiratoire chez les Chéloniens") zugänglich zu machen. Bei Testudo graeca fand Dubois „on observe une projection totale en avant de toute la ceinture antérieure (thoracique) au moment de l'inspiration, et une projection totale en arrière dans l'expiration." Bei Emys liess sich dieser Vorgang mittelst des Fluoroskopes (à cause des intermittences trop prolongées de l'appareil employé pour cette dernière observation) nicht constatiren.

Landois (a. a. O. S. 261) sagt kurz: „Die Schildkröten füllen durch eine Saugbewegung die Lungen mit Luft."

Ueber die anatomischen Verhältnisse der Athmungsorgane der Schildkröten erscheinen die Bemerkungen L. H. Bojanus' in seiner berühmten Anatome testudinis Europaeae. Vilnae. 1819 und R. Wiedersheim's in seiner Vergleichenden Anatomie der Wirbelthiere. 6. Aufl. 1906 für unseren Zweck von Wichtigkeit. — Bojanus bildet die Athmungsorgane mit ihren Athemmuskeln auf den Tafeln 17, 18, 20 und 29 ab und be-

1) Für diese Mittheilung, die ich mit Erlaubniss des Autors veröffentliche, bin ich demselben zu bestem Dank verpflichtet.

schreibt folgendermassen: „Pulmo e grandioribus cellis conflatus, quae multum patentium ostiorum ope in minores ducunt cellulas, in areolas demum desinentes. Quarum vestigia et per externam pulmonum membranam translucent et in interioribus cellularum parietibus membranaceis ubique adparent. Nec praeter harum cellularum parietes, e subtilissimis membranis vasa vehentibus extractos ullum aliud pulmoni parenchyma." Sehr bemerkenswerth ist das Verhalten des Diaphragmas. „A corpore vertebrae, IV et III et a costa III oriundus (diaphragmaticus musculus) triplici fasciculo complanato, divergentibus eundo; quorum bini ad marginem internum pulmonis sui lateris descendent eique agglutinantur; tertius vero supra pulmonis anterius extremum revolutus ad peritoneum desinit."

Diese und die Verhältnisse des Musculus retrahens capitis collique zu den Lungen sind auf der 20. Tafel am klarsten dargestellt. „Ubi pulmonis latus internum juxta musculum retrahentem capitis et colli comparet inter diaphragmatis fasciculos sibi impositos."

Endlich Wiedersheim. S. 488—489. Chelonier: „Im Verhältniss zur Körpergrösse sind die Lungen des Chelonier sehr gross zu nennen; bei gewissen Arten können sie nach vorne den Schulter-, nach hinten den Beckengürtel noch überschreiten. Sie sind in dorso-ventraler Richtung niedergedrückt."

„Im Innern der Lungen finden sich grössere Hohlräume u. s. w."

Aus allen diesen Angeben und aus den Ergebnissen der eigenen anatomischen Untersuchung sind wir zu der Ansicht gekommen, dass im Gegensatze zu den übrigen Wirbelthieren mit Lungenathmung die Schildkröten ohne willkürliche Muskelaction automatisch ihre Lungen inspiratorisch mit Luft füllen, dass sie vermöge ihres starr dilatirten Thorax ihre grossen Lungen in einer Art emphysematöser Anfüllung tragen und dass sie vermöge der eigenthümlichen Anordnung des Diaphragmas und des grossen Musculus retrahens capitis et colli unter willkürlicher Muskelaction exspiriren. — Damit scheint auch die Structur der Lunge, wie sie Bojanus auf Tafel 29 abbildet, zu stimmen. Sie ähnelt einer durchschnittenen emphysematösen Menschenlunge.

War diese Ueberlegung richtig, so musste nach von Hansemann's Annahme die Lunge am curarisirten und dann getödteten Thiere (decapitirt, verblutet) im Zustande stärkster Luftfüllung gefunden werden. Diese Erwartung hat sich bestätigt. An Thieren, welche von Hansemann durch starke Dosen Curare vergiftet hat, so dass die Musculatur, speciell der sehr kräftige Musculus retrahens capitis et colli, vollständig gelähmt war, füllte die im höchsten Grade luftgeblähte Lunge den grössten Theil der Körperhöhle aus.

Die Versuche sollen fortgesetzt und die Angaben Dubois' mittelst radioskopischer Untersuchungen geprüft werden.

Uns erscheint das Verhalten der Schildkrötenathmung als ein Paradigma des auf starrer Dilatation des Thorax beruhenden Lungenemphysems jedenfalls des Studiums werth. — Uebrigens mag die vergleichende Thier-Anatomie und -Physiologie noch manches Werthvolle dieser Art bergen. Wie verschieden die Natur dem allgemeinen Respirationsbedürf-

nisse gerecht wird, welch verschiedener, zum Theil sehr complicirter Vorrichtungen sie sich hierzu bedient, ist bekannt. Dass sie aber auch in den einzelnen mit Thorax-Lungenathmung begabten Thieren noch sehr merkwürdige, den verschiedenen äusseren Umständen angepasste Variationen der Athmungsfunction ausführt, ist noch nicht vollkommen erkannt.

So berichtet Wiedersheim (a. a. O. S. 493) bei den Lungen der Vögel: „Der durch rhythmische Thoraxbewegungen erzeugten Erweiterung und Verengerung des Brustkorbes können die fest eingekeilten kleinen Lungen nicht folgen; wohl aber die eine beträchtliche Ausdehnung besitzenden Luftsäcke, welche dabei einerseits als Einsauger, andererseits als Auspresser der Luft fungiren. Da bei der Einsaugung die frische Luft nicht allein in die feinsten Lungentheilchen, sondern auch zum Theil direct von den Nebenbronchen aus in die Luftsäcke dringt, so wird, wenn bei der Verengerung des Thorax die in den Luftsäcken befindliche Luft durch die Lungen ausgepresst wird, auch die Ausathmung für die Sauerstoffversorgung des Blutes nutzbar gemacht. Die Luftsäcke, die in ihren Hauptabschnitten geradezu gefässarm sind, dienen also nicht zur Vergrösserung der Athemfläche, sondern zur Luftaufspeicherung und wirken dabei gleichsam als Blasbälge oder Ventilatoren, welche die Durchlüftung der Lunge besorgen, während der eigentliche Gasaustausch, d. h. die Respiration nur in der Lunge selbst erfolgt.“

Die wenn auch lose, doch ersichliche Beziehung dieses Verhaltens der Vogelathmung zu dem Gegenstande unserer Arbeit rechtfertigt die Erwähnung dieser interessanten Mittheilung Wiedersheim's.

Am Schlusse dieser Auseinandersetzung erscheint es nach der modernen Anschauungsart derartiger pathologischer Vorgänge angebracht, zu fragen, an welchen Platz der systematischen Pathologie haben wir die besprochenen Anomalien zu setzen? — Was zunächst die Stenose der oberen Apertur anlangt, so habe ich sie im Beginn meiner Untersuchungen unter die einfachen Wachsthumshemmungen gerechnet, wie solche generalisirt als Microsomia generalis (Zwergwuchs), oder localisirt als Microsomia partialis beschrieben worden sind. Speciell schien mir die Wachsthumshemmung gerade des ersten Rippenknorpels, den man nach Henle als Nahtknorpel, und darum wie den Knorpel des Tribasilarbeines und der Symphyse zu Wachsthumshemmungen geneigt anzusehen habe, dieser Auffassung adäquat. Meine späteren Untersuchungen führten mich nun zu den postpartalen Wachsthumshemmungen verschiedener Organe (Becken, weibliche Genitalien, speciell Tuben), die ich als dem Infantilismus zugehörig erkannte, und ich glaubte auch die Stenose der oberen Apertur als infantilistische Hemmungsbildung betrachten zu sollen. Dementsprechend äusserte ich mich in meiner Arbeit „Ueber das sogenannte kyphotische Becken nebst Untersuchungen über Statik und Mechanik des Beckens“ (Gynäkologische Klinik. 1885. S. 86): „Es ist bekannt, dass nicht bloss das Becken, sondern auch der Schädel, der Brustkasten und andere Skelettheile (vgl. hierzu Virchow's Arbeiten über den Cretinenschädel; zur Entwickelungsgeschichte des Cretinismus und der Schädeldiformitäten, in den gesammelten Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. 1856. S. 969) bei normalem und anormalem (allgemeinen

Körper-) Wachsthum den infantilen Charakter in Bezug auf Gestalt und Lageverhältniss ihrer Wirbel, Rippen und Extremitätengürtel bewahren können, gerade so, wie dies am Herzen, den Gefässen, Nieren, Genitalien und vorzugsweise den weiblichen Genitalien beobachtet wird. Gerade die letzterwähnte Entwickelungsanomalie ist nicht selten mit dem infantil gebliebenen Becken verbunden."

Aus meiner oben gegebenen Darstellung der Stenose der oberen Apertur ersieht man, dass es sich dem eben auseinander gesetzten Charakter des Infantilismus gemäss um sogenannten ontogenetischen Infantilismus handelt, denn zur Annahme eines phylogenetischen gehörte der Nachweis, dass die beschriebene Anomalie einen physiologischen Zustand in der Ascendenz der Reihe unserer thierischen Vorfahren darstellte, und dies scheint nicht der Fall zu sein. Nun hat R. Wiedersheim in einer hochinteressanten Publication [Ueber das Altern der Organe in der Stammesgeschichte des Menschen und dessen Einfluss auf krankhafte Erscheinungen, Sonderabdruck aus der Politisch-anthropologischen Revue. 11. Jahrgang, Heft 6[1])] aus gewissen Eigenthümlichkeiten und Veränderungen an der oberen Apertur auf eine allmähliche Rückbildung dieser Partie geschlossen. Er glaubt, dass die jetzt hin und wieder beobachteten Halsrippen in „phyletischer Senescenz" begriffene Ueberreste einer in früheren Epochen weit hinaufreichenden Thoraxarchitektur darstellen und dass die obere Brustapertur demselben Schicksal entgegengehe, d. h. auf dem Aussterbeetat stehe.

Sie würde damit in eine Reihe anderer in Rückbildung begriffener Organe (Processus vermiformis, letzter Mahl- und lateraler oberer Schneidezahn u. s. w.) kommen. Practisch dürfte diese controverse Betrachtung der oberen Brustapertur von Seiten Wiederheim's und meinerseits keinen Einfluss auf die pathogenetische Beurtheilung üben, da ja die Stenose und Unbeweglichkeit der Apertur an und für sich in Betracht kommen. Vergleicht Wiedersheim jene in Rückbildung begriffenen Rudimente sehr geistreich mit „alten Leuten", welche sich in die mitlebende Welt nicht mehr schicken können, ihr sogar feindlich gegenüber treten und damit einer gesunden, fortschrittlichen Entwickelung schaden, so können wir uns bei den in der Entwickelung zurückgebliebenen infantilistischen Organen in Personification unreifer Draufgänger desselben schädigenden Einflusses auf die Gesellschaft versehen.

Es ist nicht zu verkennen, dass die anatomischen und neuerdings vielfach mittelst Radioskopie gemachten chirurgischen Beobachtungen[2]) von Halsrippen ein gewichtiges Wort für die Richtigkeit der Wiedersheim'schen Auffassung des Wesens der Stenose der oberen Apertur

1) Ebenso in „Der Bau des Menschen als Zeugniss für seine Vergangenheit". 3. Aufl. 1902. S. 38—51; S. 116 und 136, und in der Comparativen Anatomie der Wirbelthiere (s. oben).

2) Garrè, Bericht des ersten Orthopädenkongresses. 1903. — Drehmann, Ueber Cervicodorsalskoliose. 83. Jahrg. — Bericht der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur. 1905. S. 251.

spricht. Gegen ihre Richtigkeit wäre anzuführen die normale Structur der oberen Brustapertur, welche gegenüber den unteren Rippenbögen den Eindruck grösserer Festigkeit und Stabilität macht; endlich die grosse Seltenheit einer die erste Rippe und ihren Knorpel betreffenden abortiven Entwickelung. Darf man dann die sehr häufige Gelenkbildung, die wir als Compensation der Stenose finden, am Ende als progredienten Vorgang mit Tendenz zur Verbesserung in der phylogenetischen Entwickelung ansprechen?

Die von uns beschriebene starre Dilatation des Thorax gehört unzweifelhaft in die Rubrik des ontogenetischen Senilismus maturus aut praematurus, in die unter anderen auch die meisten Carcinome[1]) meiner Meinung nach einzurangiren sind.

Wie fruchtbar diese Arbeitsmethode für die Erkenntniss der Pathogenese der hier behandelten Processe ist, beweisen auf ähnlichen Gebieten die neuesten Arbeiten von Fr. Kraus[2]), v. Hansemann[3]), Anton[4]).

Der lebendigen, weckenden Kraft der Darwin'schen Arbeitsprincipien, welche unserer Weltanschauung, speciell der Naturforschung eine neue Richtung gegeben haben, darf sich kein Gebiet der Pathologie, wenn es nicht hinter seiner Zeit zurückbleiben soll, entziehen.

Jeder Erfolg solcher Arbeit eröffnet neue, reife Fragen, an deren Beantwortung viele Generationen rüstiger Arbeiter ihre Kräfte mit Aussicht auf besten Erfolg üben können.[5])

---

1) Meine im 3. Bd. Heft 1 der Zeitschrift für Krebsforschung publicirte Arbeit „Zur Naturgeschichte der Krebskrankheit nach klinischen Erfahrungen."

2) Ueber constitutionelle Schwäche des Herzens. (v. Leuthold-Gedenkschrift. Band I.)

3) Aetiologische Studien über Epityphlitis. Mittheil. aus dem Grenzgebiet der Med. u. Chir. 1903. Bd. XII. — Ueber Domestication. Internationaler Congress in Lissabon 1906.

4) Die Formen und die Ursachen des Infantilismus. Zeitschrift f. Psychiatrie. Band 63.

5) Für die Gebiete der Anatomie, comparativen Anatomie und Physiologie weist R. Wiedersheim an verschiedenen Stellen seiner oben angeführten Werke auf den fast unerschöpflichen Reichthum an neuen Arbeitsaufgaben hin.

XXXVIII.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Ueber die experimentelle Erzeugung von Kammersystolenausfall und Dissociation durch Digitalis.

Von

Dr. D. von Tabora,

Privatdocent und Assistent der medicinischen Klinik in Giessen.

(Hierzu Tafel IX.)

Im Jahre 1905 hat H. E. Hering (1) den Nachweis geliefert, dass das His'sche Uebergangsbündel die einzige functionelle Verbindung zwischen den Vorhöfen und den Kammern des Säugethierherzens bildet und hat gleichzeitig feststellen können, dass es Störungen der Erregungsüberleitung zwischen Vorhöfen und Ventrikeln, „Ueberleitungsstörungen" giebt, die auf einer Störung der Function des Uebergangsbündels beruhen.

Die Ueberleitungsstörungen des Säugethierherzens lassen sich nach H. E. Hering (2) in zwei Gruppen sondern, deren eine der zeitweilige Kammersystolenausfall, deren andere die völlige Aufhebung der functionellen Verbindung zwischen Vorhöfen und Kammern, — die unabhängig von einander in ihrem eigenen Rhythmus schlagen, — die Dissociation darstellt. Als geringste, und den anderen zuweilen voraufgehende Erscheinungsform der geschädigten Erregungsleitung lässt sich ausserdem eine einfache Verlängerung des Intervalls As-Vs — der Zeit, die verstreicht, bis die Vorhofscontraction von der Ventrikelsystole beantwortet wird — beobachten.

Bei beiden Hauptgruppen ist die Erregungsüberleitung gehemmt, „blockirt"; sie unterscheiden sich jedoch nach der von Hering (3) gegebenen Definition principiell dadurch, dass beim Kammersystolenausfall Kammerruhe, bei der Dissociation Kammerautomatie besteht. Beide Formen der Ueberleitungsstörungen können in einander übergehen; es kann sich sowohl Dissociation aus bestehendem Vs-Ausfall entwickeln, wie umgekehrt letzterer aus bestehender Dissociation. Bei der früher von Hering zur experimentellen Erzeugung von Dissociation angewandten Methode — der Durchschneidung des Uebergangsbündels an dem mit Ringerlösung durchströmten Herzen — liessen sich die Einzelheiten dieser Uebergänge nur in Ausnahmefällen studiren, da bei gelungener Durch-

trennung des His'schen Bündels eben sofort dauernde, also einer Rückbildung in Vs-Ausfall nicht mehr fähige Dissociation auftrat. Nur wenn das Bündel vom Schnitt nur theilweise getroffen wurde, konnte manchmal Anfangs Dissociation und dann Uebergang derselben in Systolenausfall beobachtet werden. Gleichwohl muss dieser Methode wegen ihrer grösseren Exactheit der Vorzug vor der gleich zu erwähnenden Erlanger'schen (4) gegeben werden, so lange es sich nur um die experimentelle Erzeugung der Dissociation selbst handelt, da nur die Durchschneidung der freigelegten Stelle des Bündelverlaufs an der Atrioventriculargrenze es ermöglicht, eben nur das Bündel selbst zu beschädigen. Die vor Kurzem von Erlanger angegebene Methode besteht in der Abklemmung der Gegend, in der sich das Atrioventricularbündel befindet, mittelst einer besonders construirten Klammer. Bezüglich der Construction der letzteren, sowie der Art ihrer Anlegung sei auf die Veröffentlichungen Erlanger's verwiesen; wir selbst haben uns einer vom Mechaniker des Instituts, J. Waraus, angefertigten Klammer bedient, welche im Wesentlichen auf dem gleichen Princip beruht. Die regelrechte Anlegung der Klammer am freigelegten Hundeherzen erfordert immerhin eine gewisse Uebung; wenn man sich diese angeeignet hat, ist die Methode für den in Rede stehenden Zweck allerdings sehr brauchbar, da sie es ermöglicht, das Atrioventricularbündel am ganzen Thier in die Klammer zu bekommen und durch allmälige Compression desselben die Entwicklung der einzelnen Grade der Ueberleitungsstörung zu verfolgen. Der Hering'schen Methode steht die Erlanger'sche dagegen insofern nach, als nicht nur das Bündel allein, sondern noch andere, angrenzende Herzpartien mit in das Compressionsbereich fallen.

Unsere Abklemmungsversuche haben im Grossen und Ganzen eine Bestätigung der Erlanger'schen Resultate geliefert. Bei allmäligem Zuschrauben der Klammer tritt zunächst bei einem gewissen Grade der Compression Kammersystolenausfall auf, der sich bei weiterer Abklemmung immer mehr verstärkt; während Anfangs nur ab und zu eine Vs ausfällt, kommt weiterhin auf je 2 Vorhofcontractionen nur eine Kammersystole (2 : 1-Rhythmus), bei noch stärkerem Zuschrauben wird der Rhythmus 3 : 1, 4 : 1, u. s. f., bis schliesslich nach verschieden langer Dauer dieses Stadiums völlige Unabhängigkeit der Kammern von den Vorhöfen, also Dissociation eintritt. Kammern wie Vorhöfe schlagen in ihrem eigenen Rhythmus, die Frequenz der Vorhofsschläge ist grösser als die der Ventrikelschläge; am Vorhof gesetzte künstliche Erregungen, sowie spontan auftretende auriculäre Extrasystolen, gehen nicht auf die Kammern über, eben so wenig werden ventriculäre Extrasystolen rückläufig. Letztere zeigen ausserdem das für die Kammerautomatie charakteristische Verhalten: die Länge des ventriculären Bigeminus ist niemals gleich der Länge zweier Normalperioden, das Engelmann'sche Gesetz von der Erhaltung des Rhythmus besteht hier nicht mehr zu Recht. Dieses Stadium, die Dissociation, kann aber bei rascher Abklemmung ebenso wie bei der Durchschneidung des Bündels auch unvermittelt aus dem normalen Rhythmus heraus, also ohne vorhergehende Vs-Ausfälle,

auftreten. In diesen Fällen geht der Dissociation ein Ventrikelstillstand [„stoppage" Erlanger's (5)] von mehr oder minder langer Dauer voraus, während dessen die Vorhöfe weiter schlagen. Aber auch dann, wenn der Dissociation das Stadium des Vs-Ausfalls voraufgeht, lässt sich ein solches „stoppage" beobachten, nur ist dasselbe dann weit kürzer, und zwar um so kürzer, je stärker vorher der Ausfall war. Der sich aus dem 1 : 1-Rhythmus entwickelnde präautomatische Ventrikelstillstand ist somit der längste, der auf einen 2 : 1-Rhythmus folgende ist schon kürzer, bei 3 : 1 noch kürzer u. s. f. Von dieser Regel haben wir allerdings auch einzelne Ausnahmen beobachten können, die Gegenstand besonderer Untersuchungen sind; in der grösseren Zahl der Fälle entspricht dagegen die Länge des „stoppage" der angegebenen Regel. Die Erscheinung des der Dissociation voraufgehenden Ventrikelstillstandes hat Erlanger dahin gedeutet, dass der Stillstand die Zeit repräsentirt. welche erforderlich ist, bis sich der „dem Ventrikel inhärente Rhythmus", i. e. die Kammerautomatie entwickelt[1]). Kommt es nun bei allmählicher Bündelabklemmung zunächst zu Vs-Ausfällen, wird also nur jede 2., 3., 4. etc. Vorhofscontraction vom Ventrikel beantwortet, so haben in den Ausfallspausen die automatischen Kräfte des letzteren gewissermaassen Zeit, zu erwachen, sodass im Momente der völligen Aufhebung der Erregungsüberleitung die Zeit bis zum Manifestwerden der Automatie nur kurz zu sein braucht. Anders da, wo sich die Dissociation ohne Zwischenstadien aus der normalen Schlagfolge heraus entwickelt; der Ventrikel braucht eine entsprechend längere Zeit, um seine Automatie auftreten zu lassen. Es ist klar, dass diese Zeit ceteris paribus wird um so länger sein müssen, je geringer die automatischen Kräfte des betreffenden Ventrikels a priori entwickelt sind; und umgekehrt. Besonders diese letztere Ueberlegung hat uns den Schlüssel zum Verständniss einiger im Folgenden zu besprechenden Beobachtungen geliefert.

Wir haben demnach bei unseren Abklemmungsversuchen — im Wesentlichen in Uebereinstimmung mit Erlanger — feststellen können, dass bei zunehmender Intensität der Bündelschädigung sich zuerst Vs-Ausfall und dann aus diesem Dissociation, oder auch — bei sehr rasch einsetzender intensiver Läsion — letztere sich direct, aus normaler Schlagfolge heraus, entwickeln kann; ferner, dass umgekehrt bei abnehmender Intensität der Bündelschädigung die Dissociation wieder über den Vs-Ausfall oder auch — wenngleich seltener — direct in normale Schlagfolge übergehen kann. Damit waren ausreichende Anhaltspunkte für das Verständniss der Beziehungen der beiden Hauptgruppen der Ueberleitungsstörungen zu einander gewonnen.

Die früher ausschliesslich vom Experiment her bekannten Störungen der Ueberleitung haben erst seit kurzer Zeit auch im klinischen Interesse einen Platz erobert. Zuerst wurde 1902 von Mackenzie (6) der zeitweilige Kammersystolenausfall nachgewiesen; über analoge Fälle berichteten nach ihm noch Gerhardt (7), Rihl (8), Belski (9) und

1) Siehe auch Lohmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904. S. 265.

Joachim (10). Ein klinischer Fall von Dissociation war schon weit früher, im Jahre 1885, von Chauveau beschrieben worden; freilich fehlte damals noch die Erkenntniss der Natur und speciellen Genese dieser Störung. Erst Mackenzie (11) hat einen weiteren genau beobachteten Fall von Dissociation veröffentlicht und noch vor ihm hatte His (12) einen Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit als „Herzblock" aufgefasst. Weitere Fälle von Dissociation sind von Gerhardt (13), Rihl (14), Lichtheim (15), Finkelnburg (16), Belski (17), Erlanger (18), Goteling Vinnis (19), Leuchtweis (20) und von Schmoll (21) mitgetheilt worden. Alle diese Fälle von Dissociation boten das klinische Bild des Adams-Stokes'schen Symptomencomplexes, und es muss wohl schon heute als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden, dass es sich bei diesem Symptomenbilde immer um Ueberleitungsstörungen, und zwar in der Regel um Dissociation handelt. Schon auf Grund der experimentellen Erfahrungen war von Hering angenommen worden, dass der Dissociation Kammersystolenausfall vorausgehen dürfte, und in gleichem Sinne sprechen die von Belski, Erlanger und Goteling Vinnis an Fällen von Adams-Stokes gemachten Beobachtungen.

In den wenigen Fällen von mit nachgewiesener oder doch mindestens sehr wahrscheinlicher Dissociation einhergehender Adams-Stokes'scher Krankheit, bei denen bisher in autopsia auf das Verhalten des Atrioventricularbündels genauer geachtet wurde, liess sich in der That eine anatomische Läsion desselben nachweisen. Ob Dissociation auch als Ausdruck einer bloss functionellen Schädigung des Bündels vorkommen kann, musste zunächst dahingestellt bleiben. Hingegen war bei den meisten der bisher beobachteten Fälle von Kammersystolenausfall dieser als durch die dargereichte Digitalis verursacht angesehen worden. Die naheliegende Erklärung für das Zustandekommen der Störung war die Vaguswirkung der Digitalis; dass Vagusreizung Vs-Ausfall zur Folge haben kann, war vom Experiment her lange bekannt, und auch beim Menschen fand Rihl in einem Falle, dass der Czermak'sche Vagusdruckversuch Vs-Ausfall hervorrief, allerdings ohne gleichzeitig die Vorhofsfrequenz herabzusetzen, sodass man mit Hering anzunehmen gezwungen war, dass der Vagus hier die Ueberleitung elektiv beeinflusste. Ob eine derartige elektive Vaguswirkung auf die Ueberleitung so weit gehen kann, dass sie zu Dissociation führt, war klinisch bisher noch niemals einwandsfrei beobachtet worden, obwohl die „Vagusreizung" in der Aetiologie der Adams-Stokes'schen Krankheit, die, wie schon erwähnt, wohl meist Dissociation ist, seit langer Zeit eine Rolle spielt. Aber auch im Experiment war es bisher nicht gelungen, durch reine Vagusreizung Dissociation zu erzeugen. Hingegen hatte schon vor mehr als einem Jahrzehnt Knoll (22) bei Vergiftung des Herzens mit Helleboreïn, einem Körper der Digitalisgruppe, beobachten können, dass „Incongruenzen" zwischen den Vorhöfen und Ventrikeln auftreten; ebenso fand Cushny (23) bei Versuchen mit Strophantin, Digitalin, Antiarin und verwandten Substanzen, dass in einem bestimmten Stadium der Giftwirkung die Rhythmen der Vorhöfe und Kammern von einander unabhängig wurden. Die von Cushny für das Zustandekommen dieser

Erscheinung gegebene Erklärung soll weiter unten noch erwähnt werden.

Nach unserer heutigen Auffassung mussten die Beobachtungen Knoll's und Cushny's als durch Digitalis erzeugte Ueberleitungsstörungen aufgefasst werden; andererseits war auch klinisch festgestellt worden, dass Digitalis mindestens die eine Form der Ueberleitungsstörungen, den zeitweiligen Kammersystolenausfall, hervorrufen kann. Es musste deshalb wesentlich erscheinen, den Einfluss der Digitalis auf die Ueberleitung im Säugethierherzen, sowie die Art dieses Einflusses in speciell darauf gerichteten Versuchen näher zu erforschen; und das um so mehr, als auch manche klinische Beobachtungen, so die besonders in der älteren Digitalisliteratur oft erwähnten Fälle von excessiver Pulsverlangsamung nach toxischen Dosen und die schädliche Wirkung der Digitalisdarreichung bei schon bestehender Bradycardie (Adams-Stokes-scher Krankheit) darauf hinzuweisen schienen, dass der Digitalis unter Umständen ein noch weiter als bloss bis zum Vs-Ausfall gehender Einfluss auf die Ueberleitung zukommt. Wir haben deshalb zur Klarstellung dieser Besonderheit der Digitaliswirkung eine Reihe von Versuchen angestellt, über deren Resultate und die sich aus diesen ergebenden Schlussfolgerungen hier berichtet werden soll.

Methodik.

Die Versuche wurden ausnahmslos am ganzen Thiere ausgeführt; in einem Theile der Fälle wurde nach dem im Laufe des Versuchs erfolgten Tode des Thieres die Ringerdurchströmung des Herzens angeschlossen. Die Versuchsthiere waren ausnahmslos kleinere Hunde im durchschnittlichen Gewicht von 5 kg, die mit Aether-Chloroformmischung narkotisirt wurden. Nach Präparation der rechten Jugularis, der linken Carotis und beider Vagi wurde in die erstere Curare injicirt, jedoch immer nur soviel, dass das Thier noch ganz geringe, die Verzeichnung der Herzbewegungen nicht störende Zuckungen machen konnte. (Mit Rücksicht auf die thunlichste Erhaltung der Vaguswirkung erwies sich diese Vorsichtsmaassregel erforderlich.) Gleichzeitig mit der Curaresirung wurde die künstliche Ventilation eingeleitet, sodann der Thorax eröffnet, die Aa. mammariae, sowie die zugehörigen Venen unterbunden, das Pericard in der Mitte gespalten und an der Thoraxöffnung so fixirt, dass das Herz dem Ausdehnungsbereich der ventilirten Lungen möglichst entrückt wurde. Die linke Carotis wurde mit einem Hürthle'schen Manometer in Verbindung gesetzt; die Action des rechten Herzohrs und des rechten Ventrikels wurde nach der Knoll'schen Suspensionsmethode getrennt verzeichnet. Die Injection der 1 proc. Digitalinlösung erfolgte in die rechte Jugularis aus einer Spritze, von der ein Theilstrich $^1/_{15}$ ccm entspricht.

Unsere Versuche lassen sich in zwei Hauptgruppen sondern. In der einen handelte es sich uns um die Feststellung des Einflusses des Digitalins auf die Ueberleitung am intacten Herzen, in der zweiten Gruppe sollte dagegen der Digitaliseinfluss auf die Ueberleitung bei solchen Herzen studirt werden, bei denen vorher das Atrioventricularbündel bereits

mechanisch geschädigt war. Zu diesem Behufe wurde in der zweiten Versuchsreihe vor der Digitalininjection die Erlanger'sche Klammer angelegt und solange zugeschraubt, bis Vs-Ausfall bezw. Dissociation auftrat. Dann wurde die Klammer aufgeschraubt und in der Regel mit der Digitalininjection solange gewartet, bis wieder jede Vorhofssystole von der Kammer beantwortet wurde. Um ferner den Antheil, den der Vagus an der Digitalinwirkung auf die Ueberleitung hat, festzustellen, haben wir in jeder der beiden Gruppen eine Reihe von Versuchen bei intacten, eine Anzahl weiterer bei von vornherein durchschnittenen Vagi angestellt. Um unnütze Weitschweifigkeit zu vermeiden, verzichten wir auf die detaillirte Wiedergabe sämmtlicher Versuchsprotokolle und wollen hier nur das Wesentliche der erhaltenen Resultate schildern.

Gruppe A. Intactes Herz.

a) Vagi intact.

Die Versuche dieser Gruppe verliefen im Wesentlichen nach folgendem Typus: Nach Injection von 10—15 Theilstrichen Digitalin im Verlaufe von 10—15 Minuten treten zunächst vereinzelte Kammersystolenausfälle auf; der einer ausgefallenen Vs, also nach der Pause, folgende Schlag ist meist unabhängig vom Vorhof, automatisch, die weiteren sind dagegen wieder abhängig; der Vorhofsrhythmus erfährt dabei keine Aenderung. Die Vs-Ausfälle erfolgen hierbei so, dass an einem Punkte der Curve ein As-Vs-Intervall länger wird, als die vorhergehenden, das nächste wieder etwas länger u. s. f., bis schliesslich der Vs-Ausfall dadurch zu Stande kommt, dass bei sehr stark verlängerter Ueberleitungszeit die vom Vorhof kommende Erregung den Ventrikel in seiner refractären Phase trifft. In der Ausfallspause erholt sich die Ueberleitung wieder, so dass sie beim nächsten Schlage normal oder noch kürzer als normal sein müsste; der Leitungsreiz kann hier jedoch nicht effectiv werden, da in der kurzen Pause des Vs-Ausfalls, die hier dem „stoppage“ gleich zu setzen ist, die Ventrikelautomatie schon erwacht ist, und erst beim übernächsten Schlage vermag der Leitungsreiz sich wieder gewissermassen Bahn zu brechen. Darauf folgt eine mehr oder minder lange Periode normaler Ueberleitung, bis das Spiel wieder von vorne beginnt. Meist sehr bald, zuweilen aber auch erst nach einer weiteren Digitalininjection ändert sich das Bild; unter geringer Beschleunigung der Vorhofsfrequenz, aber gelegentlich auch ohne eine solche, tritt wieder mit ganz kurzem „stoppage“ völlige Incongruenz zwischen der Action der Vorhöfe und Kammern, Dissociation auf, welche jedoch gegenüber der gewöhnlich beobachteten Form die Eigenthümlichkeit zeigt, dass die Ventrikel mit fast derselben hohen Frequenz schlagen, wie die Vorhöfe. Diese Dissociation kann spontan für kürzere oder längere Zeit wieder Perioden normaler Ueberleitung Platz machen, und zwar auch ohne dass der A-Rhythmus sich dabei ändert; mit Sicherheit liess sich dies erzielen, wenn im Stadium der Dissociation beide Vagi durchschnitten werden. Unter Frequenzzunahme erfolgt prompt wieder Uebergang, jedoch nur für kurze Zeit; die Dissociation kehrt auch nach der

Vagusdurchschneidung spontan wieder zurück, um dann in der Regel dauernd bestehen zu bleiben. Noch rascher lässt sich in dem der Vagusdurchschneidung folgenden Stadium normalen Uebergangs die frühere Dissociation wieder hervorrufen, wenn man das periphere Ende eines Vagus faradisch reizt; während des durch die Reizung erzeugten Vorhofsstillstands tritt rasch die Kammerautomatie hervor, um auch nach Abklingen der Reizung kürzere oder längere Zeit, selbst dauernd, fortzubestehen.

Von diesem typischen Verlaufe haben wir jedoch auch Ausnahmen beobachten können. So kommt es gelegentlich nicht erst zu Kammersystolenausfall, sondern die Dissociation vom früher beschriebenen Typus (d. h. mit hoher V-Frequenz, die hinter der A-Frequenz nur wenig zurückbleibt) setzt sehr frühzeitig und ganz unvermittelt ein. In einem Falle haben wir spontane Dissociation sogar bei gleicher Frequenz von A und V erhalten (siehe Fig. 2); die naheliegende Annahme, dass es sich hier um atrioventriculäre Automatie gehandelt haben könnte, musste nach dem Resultate der Ausmessung fallen gelassen werden. In einem anderen Falle wurde zuerst der Vorhof von der Digitalis beeinflusst; es traten längere Vorhofspausen auf, während welcher sich die ventriculäre Automatie entwickeln konnte. Auf Durchschneidung der Vagi erfolgte eine erhebliche Zunahme der A-Frequenz und normale Ueberleitung, die jedoch auch hier bald wieder von spontan auftretender Dissociation abgelöst wurde. Die Hemmungswirkung des Vagus, und zwar sowohl bei dyspnoischer, wie — nach der Durchschneidung — bei faradischer Reizung nahm im Laufe der Digitalisvergiftung in der Regel deutlich zu, und zwar äusserte sich dieselbe nicht nur am Vorhofe, sondern auch am Ventrikel, so dass es beispielsweise während einer langen A-Pause gelang, den automatisch schlagenden Ventrikel durch Vagusreizung völlig zum Stillstand zu bringen. Von dieser Erscheinung wird weiter unten noch die Rede sein. Gegen das Ende des Versuches trat in allen Fällen dieser Gruppe ein Stadium langer Pausen am Vorhof und Ventrikel auf, bei Fortbestehen der Dissociation; Gleiches ist auch von Cushny u. A. beobachtet worden und entspricht einer weit vorgeschrittenen Digitalinintoxication.

b) Vagi vor dem Versuch durchschnitten.

Injicirt man bei dieser Versuchsanordnung die gleichen Digitalindosen wie früher, so tritt keinerlei Veränderung auf, die auf eine Schädigung der Ueberleitung hinweisen würde, und zwar auch dann nicht, wenn man sehr lange Zeit (bis zu 2 Stunden) zuwartet. Setzt man dann die Digitalininjection fort, bis zum 2—3 fachen der in den vorbeschriebenen Versuchen erforderlich gewesenen Dosis, so treten zunächst Kammersystolenausfälle auf, die genau das gleiche Verhalten der Ueberleitungszeit bei den dem Ausfall vorhergehenden Schlägen zeigen, wie wir es vorhin geschildert. Bei längerer Dauer der Digitalinwirkung steigern sich die Systolenausfälle allmählich; die Gesammtdauer des Vs-Ausfallstadiums ist eine sehr beträchtliche, und die Ausfälle sind in der Regel von vornherein wesentlich stärker, als dies bei erhaltenen Vagi in dem kurzen,

der Dissociation voraufgehenden Ausfallstadium der Fall zu sein pflegt. (Höhere Dosis!) Schliesslich nehmen die Ausfälle so zu, dass auf 6—8 Vorhofschläge nur ein Ventrikelschlag erfolgt, und schliesslich treten auch am Vorhof lange Pausen auf. Erst hier, also im Pausenstadium, kommt es zum Auftreten von Dissociation, die entweder bestehen bleibt oder wieder kürzeren oder längeren Perioden von Ueberleitung Platz macht.

Reizt man dagegen einen der durchschnittenen Vagi frühzeitig, d. h. ehe es noch zu spontanen Ausfällen gekommen ist, so treten starke Vs-Ausfälle auf, bei stärkerer Digitaliswirkung kommt es, zunächst nur für die Dauer der Vagusreizung, zu Dissociation, und zwar bei geringer oder auch ganz fehlender Verlangsamung von A; es hat also der Vagus eine elective Wirkung auf die Ueberleitung des unter Digitalineinfluss stehenden Herzens. Nach Abklingen der Reizung erfolgt in der Regel Ueberleitung, bei wiederholten Reizungen kommt es immer wieder zum Auftreten von Dissociation, die schliesslich nicht mehr verschwindet. Gelegentlich kommt es allerdings auf die Vagusreizung hin zu einem Vorhofsstillstand, während dessen die Kammerautomatie hervortritt, die noch einige Zeit nach Aufhören der Reizung andauert. Das „stoppage“ war auch in allen Versuchen dieser Gruppe sehr kurz; auch hier konnten wir mehrfach deutlich eine chronotrope nnd inotrope Vaguswirkung auf den automatisch schlagenden Ventrikel beobachten.

Gruppe B. Atrioventricularbündel mechanisch geschädigt.

a) Vagi intact.

Schon nach verhältnissmässig geringeren Digitalindosen und sehr frühzeitig nach der Injection treten zunächst Vs-Ausfälle auf, die immer stärker werden. Die Ausfälle unterscheiden sich von den in Gruppe A beobachteten in charakteristischer Weise dadurch, dass jedem einzelnen nicht jene allmähliche Verlängerung der Ueberleitungszeit vorausgeht. Der Ausfall erfolgt also völlig unvermittelt; dabei nimmt jedoch die absolute Länge der Ueberleitungszeit, d. h. auch in den Perioden regelmässigen Uebergangs, zu. Die Ausfälle gehen schliesslich spontan in Dissociation über; nach Vagusdurchschneidung stellt sich für kurze Zeit wieder Ueberleitung her, oder es wird auch nur der Vs-Ausfall geringer. Reizt man während einer Periode normalen Uebergangs einen Vagus, so tritt, am eclatantesten bei schwachen und mittelstarken Strömen, eine ausgesprochen elective Wirkung auf die Ueberleitung auf; während der Vorhof in ungeändertem Rhythmus weiter schlägt, tritt am Ventrikel Ausfall auf, oder derselbe beginnt nach kurzem „stoppage“ automatisch zu schlagen. Bei stärkeren Strömen steht die Wirkung auf den Vorhof in der gewöhnlichen Weise im Vordergrund. Auch die Wiederherstellung der normalen Ueberleitung aus bestehender Dissociation nach Vagusdurchschneidung kann ohne jede Aenderung der A-Frequenz erfolgen. Die präautomatischen Ventrikelstillstände („stoppage“), die bei der zu Beginn des Versuches durch blosse Abklemmung erzeugten Dissociation lang waren, werden unter dem Digitaliseinfluss immer kürzer. Die

Kammerautomatie steigert sich auch in dieser Gruppe im Laufe des Versuches ausserordentlich. Am einwandfreiesten konnten wir das in jenem Falle beobachten, in dem wir durch völlige Durchquetschung des Uebergangsbündels von vornherein dauernde Dissociation erzeugt hatten, die dementsprechend auch nach Durchschneidung der Vagi bestehen blieb; hier steigerte sich unter Digitalin die Frequenz des automatisch schlagenden Ventrikels allmählich auf das Doppelte, während die A-Frequenz zunächst ungeändert blieb und weiterhin etwas abnahm. Auch nach dem schliesslich erfolgten Stillstand von A fuhr der Ventrikel fort, mit der gleichen hohen Frequenz zu schlagen.

Auch eine Interferenz von automatischen und übergeleiteten Schlägen haben wir in dieser Versuchsreihe gelegentlich beobachten können. Ein directer chrono-inotroper Vaguseinfluss auf den Ventrikel war auch hier wiederholt deutlich erkennbar.

b) Vagi vor dem Versuche durchschnitten.

Aehnlich wie bei den Versuchen bei intactem Bündel und durchschnittenen Vagi sind auch hier wieder sehr viel grössere Dosen und ein längerer Zeitraum erforderlich, bis sich eine Digitaliswirkung auf die Ueberleitung geltend macht. In der Mehrzahl der Fälle setzte jedoch die Ueberleitungsstörung nicht wie sonst mit Vs-Ausfällen, sondern von vornherein mit Dissociation ein; nur in einem unserer Fälle traten Ausfälle auf, die jedoch von vornherein sehr stark waren. Die Ausfälle waren auch hier „unvermittelt"; die absolute Länge der Ueberleitungszeit nahm im Laufe jedes Versuches etwas zu. Die Kammerautomatie war durchgehends sehr hoch, die Schlagzahl von V blieb nur wenig hinter der von A zurück; im „Pausenstadium" liess sich mehrfach eine höhere Frequenz der Ventrikel als der Vorhöfe beobachten. Vagusreizung verstärkte in dem erwähnten einen Falle die Ausfälle; da, wo schon Dissociation bestand, verursachte die Reizung mit stärkeren Strömen Vorhofs-, gelegentlich auch Ventrikelstillstände; mehrfach haben wir beobachten können, dass bei der Erholung von A und V nach solchen Vaguspausen für kurze Zeit wieder normale Ueberleitung auftrat.

Ergebnisse.

Unsere Versuche haben somit übereinstimmend ergeben, dass dem Digitalin in hohem Grade eine die Ueberleitung im Säugethierherzen specifisch schädigende Wirkung zukommt. Diese Wirkung setzt sich aus zwei Componenten zusammen, einer extracardialen und einer cardialen: aus einer durch die Substanz verursachten Vagusreizung und aus einer directen Beeinflussung des Atrioventricularbündels. Vagusreizung allein vermag wohl gelegentlich Kammersystolenausfall, nicht aber Dissociation hervorzurufen; zum Zustandekommen letzterer, aber wohl auch zum regelmässigen Zustandekommen des ersteren bedarf es noch eines anderen Moments, das hier in der durch die Digitalis am Herzen selbst gesetzten Schädigung der Ueberleitungsfunction gegeben ist. Die Vaguswirkung auf die Ueberleitung ist in unseren Versuchen eine ausgesprochen

elektive; dies tritt sehr schön in jenen Fällen hervor, in denen es bei nicht oder kaum geänderter A-Frequenz zu Vs-Ausfällen kommt, bezw. selbst Dissociation auftritt. In der Regel handelte es sich um Fälle, in denen das His'sche Bündel anatomisch geschädigt war, also sowohl infolge dieser Schädigung, wie infolge des Digitaliseinflusses einen Locus minoris resistentiae darstellte. Aber auch bei Ausschaltung des Vagus vermag das Digitalin allein die Ueberleitung bis zum Auftreten von Dissociation zu schädigen; diese Wirkung tritt jedoch nur bei sehr hohen Dosen ein, ist jedoch auch wieder weit intensiver, wenn das Ueberleitungsbündel bereits anatomisch geschädigt ist.

Die Wirkung des Vagus nimmt bei fortschreitender Digitalisintoxication zu, und zwar nicht nur die Wirkung auf die Ueberleitung, sondern auch die gewöhnliche Vorhofswirkung, sowie der directe chrono-inotrope Einfluss auf den automatisch schlagenden Ventrikel. Den letzteren konnten wir in unseren Versuchen in einwandsfreier Weise nachweisen, wie in einer an anderer Stelle erscheinenden Arbeit von Dr. Rihl gezeigt werden wird. Die Wichtigkeit dieses letzteren Befundes, der mit den bisherigen Anschauungen in Widerspruch steht, soll weiterhin noch erörtert werden. Die Zunahme der Vaguswirkung unter Digitaliseinfluss ist übrigens von Böhm (24) für das Froschherz schon vor längerer Zeit nachgewiesen worden.

Als weiteres Resultat unserer Untersuchungen ist die Erscheinung der durch Digitalin bedingten Steigerung der Kammerautomatie zu nennen. Diese Steigerung der Automatie geht nicht nur aus der Verkürzung des präautomatischen Ventrikelstillstandes, sondern auch aus der absoluten Zunahme der Schlagfrequenz des vom Vorhof nicht mehr abhängigen Ventrikels überzeugend hervor. Weshalb das Digitalin nicht in gleicher Weise auch die Vorhofsautomatie steigert, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden; vielleicht kommt die bei erhaltenen Vagi übermächtige Vaguswirkung auf den Vorhof (Cushny), vielleicht auch der bei höheren Dosen den schwächeren Vorhof weit früher als den Ventrikel schädigende Digitaliseinfluss in Betracht.

Versuchen wir, aus diesen experimentell gewonnenen Thatsachen die Nutzanwendung für die klinische Pathologie zu ziehen, so ergeben dieselben zunächst eine Bestätigung der mehrfach klinisch beobachteten Erscheinung, dass Digitalisdarreichung Kammersystolenausfall zur Folge haben kann. In Fällen, in denen von vornherein schon Kammersystolenausfall besteht, werden wir deshalb mit der Digitalisanwendung besonders vorsichtig sein müssen, und zwar gleichgültig, ob Vagusreizung oder anatomische Veränderungen des Atrioventricularbündels die Ursache des Vs-Ausfalles bilden. Die Möglichkeit, durch die Medication in solchen Fällen Dissociation, mindestens aber eine Verstärkung der Ausfälle hervorzurufen, liegt durchaus nahe, wenn man berücksichtigt, dass die von uns durchschnittlich verwendeten Dosen nach den Koppe'schen (25) Feststellungen keineswegs als letale gelten können. Die Resultate unserer Experimente machen uns ferner die klinisch längst bekannte schädliche Wirkung der Digitalis bei excessiver Bradycardie (Adams-Stokes'scher

Krankheit) verständlich. Nach allen neueren Untersuchungen handelt es sich bei diesem Symptomencomplex um Ueberleitungsstörungen, und zwar in der Regel um Dissociation, der aber auch ein Stadium von Vs-Ausfällen voraufgehen kann. Giebt man in letzterem Stadium Digitalis, so kann sie aus den dargelegten Gründen schädlich wirken; aber auch bei schon ausgebildeter Dissociation kann die Vaguswirkung sich am automatisch schlagenden Ventrikel geltend machen und so eine weitere Verlangsamung und Verschlechterung der Kammerthätigkeit zur Folge haben. Eine klassische Illustration hierzu bietet ein von Neusser (26) mitgetheilter Fall: Einem Kranken seiner Klinik mit Adams-Stokes'schem Symptomencomplex und einer Kammerschlagzahl von 30 — die nach allen neueren Beobachtungen der automatischen Ventrikelfrequenz beim Menschen entspricht — wurde Digitalis gegeben; die Pulsfrequenz sank daraufhin noch weiter bis zu 16 in der Minute und der Kranke ging zu Grunde. Die — durch unsere Experimente gestützte — Annahme einer durch Digitalis bedingten directen Vaguswirkung auf den Ventrikel vermag diesen und ähnliche Fälle befriedigend zu erklären; denn das weitere Sinken der Pulsfrequenz als die Folge einer directen Ventrikelschädigung durch Digitalisintoxication, also gewissermaassen als Absterbeerscheinung des digitalisvergifteten Herzens aufzufassen, liegt bei den verwendeten Dosen gewiss kein Grund vor.

Allerdings könnte uns die Eigenschaft der Digitalis, die Kammerautomatie zu steigern, gerade in solchen Fällen von niedriger Kammerschlagzahl sehr erwünscht sein; um sie jedoch nutzbar zu machen, müssten wir zunächst den schädlichen Vaguseinfluss ausschalten. Vielleicht würde sich dies durch eine Combination von Atropin- und Digitalisdarreichung erzielen lassen, worauf hier nur nebenbei hingewiesen sein soll.

Litteratur.

1. H. E. Hering, Nachweis, dass das His'sche Bündel Vorhof und Kammer des Säugethierherzens functionell verbindet. Pflüger's Archiv. Bd. 107, 108.
2. H. E. Hering, Die Ueberleitungsstörungen des Säugethierherzens. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. I.
3. H. E. Hering, Die Unregelmässigkeiten des Herzens. Verh. des XXII. Congr. f. innere Med. 1906.
4. J. Erlanger, Vorläufige Mittheilung über die Physiologie des Herzblocks in Säugethieren. Centralbl. f. Physiol. Bd. XIX. No. 1. — On the physiology of the heart-block in mammals. Journ. of exper. med. Vol. VII. No. 6. Vol. VIII. No. 1.
5. J. Erlanger und A. Hirschfelder, Eine vorläufige Mittheilung über weitere Studien in Bezug auf den Herzblock in Säugethieren. Centralbl. f. Physiologie. Bd. XIX. No. 9. — Americ. Journal of Physiology. Bd. XIV.
6. J. Mackenzie, The study of the puls, March 1902.
7. D. Gerhardt, Beitrag zur Lehre vom Pulsus intermittens und von der paroxysmalen Bradycardie. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51.
8. J. Rihl, Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 2.
9. A. Belski, Ueber die an der A-V-Grenze blockirten Systolen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 44.

10. G. Joachim, Vier Fälle von Störung der Reizleitung im Herzmuskel. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 85.
11. l. c.
12. W. His, Ein Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit mit ungleichzeitigem Schlagen der Vorhöfe und Herzkammern (Herzblock). Arch. f. klin. Med. Bd. 84.
13. l. c.
14. l. c.
15. Lichtheim, Ueber einen Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit mit Dissociation von Vorhof- und Kammerrhythmus. Arch. f. klin. Med. Bd. 85.
16. R. Finkelnburg, Ueber Dissociation von Vorhof- und Kammerrhythmus. Arch. f. klin. Med. Bd. 82.
17. A. Belski, Ein Beitrag zur Kenntniss der Adams-Stokes'schen Krankheit. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 57.
18. cf. 4.
19. E. W. Goteling Vinnis, De aanhoudende verdubbeling van den hartslag (hartbigeminie). Diss. Leiden. 1905.
20. Leuchtweis, Adams-Stokes'sche Krankheit. Arch. f. klin. Med. Bd. 86.
21. E. Schmoll, Adams-Stokes disease. Amer. medic. assoc. 1906.
22. Knoll, Graphische Versuche an den vier Abtheilungen des Säugethierherzens. Sitzungsber. d. Kais. Acad. d. Wissensch. in Wien. Bd. CIII. Abth. III.
23. Cushny, On the action of substances of the Digitalis series on the circulation in mammals. Journ. of exper. med. Vol. II. No. 3.
24. Böhm, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalin. Pflüger's Archiv. Bd. V.
25. Koppe, Untersuchung über die pharmakologische Wirkung des Digitoxins, Digitalins und Digitaleïns. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. III.
26. Neusser, Bradycardie. Ausg. Cap. der klin. Sympt. u. Diagn. I. Heft. Wien und Leipzig. 1904.

Erklärung der Curven auf Tafel IX.

Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeit ist in Secunden angegeben.

In allen Curven ist der Vorhof oben verzeichnet, darunter der Ventrikel, noch weiter unten die Arterie (Carotis sinistra, mit Hürthle'schem Gummimanometer aufgenommen; der gerade Strich unter der Arteriencurve entspricht der Abscisse des Manometers).

Die Curvengipfel entsprechen den Systolenhöhen.

Fig. 1. Dissociation bei geringem Frequenzunterschied von A und V.

Fig. 2. Dissociation bei gleicher Frequenz von A und V.

Fig. 3. Vereinzelte Vs-Ausfälle, denen keine allmälig zunehmende Verlängerung der Ueberleitungszeit vorausgeht („unvermittelte" Vs-Ausfälle).

Fig. 4. Regelmässiger 2 : 1-Rhythmus (jede 2. Vs fällt aus).

Fig. 5. Vereinzelte Vs-Ausfälle, vor denen die Ueberleitungszeit allmälig länger wird („vermittelte" Vs-Ausfälle).

Fig. 6. Uebergang von Dissociation in normale Schlagfolge nach Durchschneidung der Vagi.

Fig. 7. Elective Vaguswirkung auf die Ueberleitung. (A schlägt bei der Reizung in ungeändertem Rhythmus fort, während der am Ventrikel bestehende Vs-Ausfall in Dissociation — unter Verlangsamung der V-Frequenz — übergeht.)

XXXIX.

Ueberleitungsstörungen am Säugethierherzen mit zeitweiligem Vorhofsystolenausfall.

Von

Prof. **H. E. Hering** (Prag).

(Hierzu Tafel X.)

Am 1. und 13. Juni dieses Jahres habe ich bei je einem Kaninchen und einem Hunde Rhythmusstörungen des Herzens beobachtet, welche sich auf Grund unserer bis jetzt vorliegenden Erfahrungen nicht anders erklären lassen, als durch die Annahme einer zeitweiligen Ueberleitungsstörung zwischen dem Bildungsort der Ursprungsreize und dem Vorhofe.

Solche Ueberleitungsstörungen sind bis jetzt am Säugethierherzen noch nicht beobachtet worden. Ich habe zwar selbst schon im Jahre 1900 an absterbenden Kaninchenherzen, bei denen aber die Kammern nicht mehr schlugen, beobachtet, „dass erst auf mehrere Pulsationen der Vene eine Vorhofscontraction folgt"[1]), war aber nicht geneigt, ohne weiteres anzunehmen, dass solche Störungen auch am nicht absterbenden Herzen vorkommen.

Nachdem ich jetzt den zeitweiligen Vorhofsystolenausfall auch an Herzen beobachtet habe, bei denen die Kammern noch schlugen und die Circulation noch bestand, wenn sie auch im Versiegen war, halte ich es wohl für möglich, dass solche Störungen auch klinisch an kranken menschlichen Herzen zur Beobachtung kommen können.

Bekanntlich hat Wenckebach gewisse, beim Menschen von ihm beobachtete Pulsunregelmässigkeiten durch Beobachtungen zu erklären versucht, welche man am absterbenden Froschherzen gemacht hat, und er meinte auch für diese Erklärung den Beweis erbracht zu haben.

In Wirklichkeit lag, worauf ich hinwies, ein Nachweis nicht vor, denn es fehlte die zu diesem Behufe erforderliche Venenpulsaufnahme[2]).

1) Pflüger's Arch. Bd. 82. S. 22.

2) Dass Wenckebach die Luciani'schen Perioden in seine Erklärung mit einbezogen hat, während diese Perioden mit diesen Ueberleitungsstörungen nichts zu thun haben, und dass Wenckebach die beobachteten Unregelmässigkeiten auf eine Störung des Leitungsvermögens „des ganzen Herzens" bezog, darauf gehe ich hier nicht weiter ein.

Mir speciell widerstrebte es auch, Störungen des absterbenden Froschherzens auf das menschliche und zwar nicht absterbende Herz zu übertragen, so lange nicht solche Störungen auch an dem in toto schlagenden Säugethierherzen beobachtet worden waren.

Die Störungen, bei welchen es am Froschherzen zum zeitweiligen Ausfall der Vorhofcontractionen kommt, entstehen nach Engelmann, auf dessen Beobachtungen sich Wenckebach stützte, dadurch, dass die Leitung von den Hohlvenen zum Sinus oder vom Sinus zur Vorkammer zeitweilig versagt.

Am Säugethierherzen kann man makroskopisch eine scharfe Abgrenzung eines Sinus vom Vorhofe, wie sie beim Froschherzen besteht, nicht sehen. Dieser Umstand, wie besonders auch der, dass Hertwig in der 6. Auflage seines Lehrbuches der Entwicklungsgeschichte auf S. 545 sagt: „Der Venensinus geht als selbstständige Bildung zu Grunde, indem er allmälig in die Wand des Vorhofes mit aufgenommen wird“ und im ähnlichen Sinne auf S. 557 bezüglich der bleibenden Verhältnisse beim Menschen schreibt: „Die Venen münden statt in einen Venensinus direct in den Herzvorhof ein“, haben mich seiner Zeit veranlasst, zu sagen, dass dem Warmblüterherzen der Sinus fehlt[1]). Nach den Angaben von His sen., auf dessen Mittheilung aus dem Jahre 1886 (Beiträge zur Anatomie des menschlichen Herzens) ich erst später aufmerksam wurde, ist beim erwachsenen Säugethierherzen „das Gebiet des Sinus reuniens ein bestimmt umgrenztes“.

Wenn sich dies nun auch so verhält, so möchte ich doch in Anbetracht des Umstandes, dass nach His sen. die linksseitige Begrenzung des Sinus reuniens die Fossa ovalis ist, und demgemäss der Sinus sehr breit in den Vorhof übergeht, vorläufig glauben, dass der Ort der hier beschriebenen Ueberleitungsstörungen eher am Uebergang der Hohlvenen in den Sinus als am Uebergang des Sinus in den Vorhof zu suchen ist. Da dies aber nur eine Vermuthung ist, scheint es mir angezeigt, vorläufig von einer Ueberleitungsstörung zwischen den Venen und dem Vorhof zu sprechen, ohne Rücksichtnahme auf den Sinus.

Die Bedeutung meiner zwei Beobachtungen sehe ich nicht allein darin, dass wir jetzt zu der Annahme berechtigt sind, dass analoge Ueberleitungsstörungen an der Hohlvenen-Vorhofgrenze auch beim Menschen in das Bereich der klinischen Beobachtung fallen können, sondern auch darin, dass diese Ueberleitungsstörungen an der Hohlvenen-Vorhofgrenze denen an der Vorhof-Kammergrenze principiell gleich sind. Als Substrat für die Ueberleitung an der letztgenannten Grenze kennen wir das Uebergangsbündel, das nach Aschoff-Tawara aus Purkinjeschen Fäden besteht.

An welches Substrat, so fragen wir uns, ist die Ueberleitung an der Venen-Vorhofgrenze geknüpft? An anderer Stelle werde ich auf diesen Punkt zurückkommen.

---

1) Prager med. Wochenschr. XXIX. 1904. S. 5 des Sep.

Bei dem Kaninchen, wie bei dem Hunde, die curarisirt und künstlich ventilirt wurden, war der Versuch gemacht worden, das atrioventriculäre Uebergangsbündel durch Abklemmen functionsunfähig zu machen. Bei dem Kaninchen war die Abklemmung nicht geglückt, wohl aber bei dem Hunde, bei welchem jedoch die Klemme das Bündel nur schädigte, ohne es vollkommen functionsunfähig zu machen.

In beiden Fällen war der Blutdruck sehr stark abgesunken, besonders bei dem Kaninchen, während bei dem Hunde, der sehr jung und klein war, der Blutdruck schon vor dem Abklemmungsversuch recht niedrig war.

Beim Zuschrauben der Klemme wird der rechte Vorhof an der der Aorta zugewendeten Seite etwas mitgeklemmt Diese Klemmung des Vorhofes hat mit den hier beschriebenen Ueberleitungsstörungen direct nichts zu thun, denn ich habe diese Abklemmungen sehr oft vorgenommen, ohne solche Ueberleitungsstörungen zu beobachten.

Bekanntlich charakterisirt sich der Kammersystolenausfall dadurch, dass bei regelmässiger Schlagfolge des Vorhofes mindestens eine A-Systole keine V-Systole auslöst. In einem solchen Falle ist zur Zeit des Kammersystolenausfalles der Zeitwerth der hierdurch bedingten langen Kammerperiode gleich oder fast gleich dem Zeitwerthe zweier normaler, kurzer Kammerperioden.

Die Vorhofcurve des Kaninchens und des Hundes zeigt uns principiell dasselbe; der Zeitwerth einer langen Vorhofperiode ist gleich oder fast gleich dem Zeitwerthe zweier kurzer Vorhofperioden. Diese Erscheinung lässt sich nicht anders als durch einen Vorhofsystolenausfall erklären.

Bei dem Versuche am Hunde kam es auch zu Vorhofperioden vom Zeitwerthe dreier kurzer Vorhofperioden.

Beim Kaninchenversuch änderte sich wiederholt der Rhythmus der Vorhofsystolen, und zwar in einer Weise, die sich nur durch Aenderungen in der Ueberleitungszeit vom Ausgangspunkte der Ursprungsreize zum Vorhof verstehen lassen, indem bei rhythmischer Reizbildung die Ueberleitung immer länger und länger wird, bis es zum Ausfall kommt[1]); diese Rhythmusänderungen des Vorhofes sind besonders anf der Fig. 3K und 4K ausgeprägt.

Von Besonderheiten, welche die abgebildeten Curven sonst bieten, sei erwähnt, dass der Vorhof im Kaninchenversuch zeitweise im Alternans schlug, so in Fig. 1K und 2K. Von Fig. 3K an wurde der Vorhof, um noch deutlichere Curven zu gewinnen, an einer geeigneten Stelle suspendirt. Nicht zu übersehen ist, dass gewisse Grössenänderungen in der Vorhofcurve durch die künstlichen Respirationsbewegungen veranlasst sind, wie dies am deutlichsten am Ende der Fig. 4K zu sehen ist. Im Hundeversuch sind Kammersystolenausfälle zu sehen, welche theils durch Ueberleitungsstörungen an der Atrioventriculargrenze (die Folge der vorausgegangenen Bündelklemmung), theils durch Vorhofsystolenausfall,

1) Siehe bezüglich ähnlicher Verhältnisse zwischen Vorhof und Kammer Physiol. Centralbl. No. 7. S. 196. 1901.

theils durch beide Umstände gleichzeitig bedingt sind. Vom zweiten Drittel der Fig. 3H ist der Kammersystolenausfall nur noch die Folge des einfachen oder zweifachen Vorhofsystolenausfalles, nachdem das Uebergangsbündel sich von der vorausgegangenen Klemmung erholt hat.

Inzwischen ist eine Mittheilung von Wenckebach[1]) erschienen, in welcher er Venenpulscurven von Menschen abbildet, welche ihm D. Gerhardt zur Analyse zugeschickt hatte.

Wenn auch die Venenpulscurven nicht sehr gut sind, so lassen sie sich in der That nicht anders deuten, als dass es sich in diesem Falle um Vorhofsystolenausfälle handelt. Wenckebach giebt nun in dieser Mittheilung auch an, sich unter Bezugnahme auf Arbeiten von A. Keith damit beschäftigt zu haben, ein Muskelbündel zu finden, welches die Vena cava superior mit dem rechten Vorhof verbindet, und beschreibt auch ein solches Muskelbündel.

Ob die Vermuthung Wenckebach's, dass der musculäre Zusammenhang zwischen der Vena cava superior und der rechten Vorhofmuskulatur nur durch dieses Muskelbündel dargestellt wird, sich wird bestätigen lassen, muss vorläufig noch dahingestellt bleiben.

Für mich würde gleich die Frage entstehen, ob ein solches Muskelbündel auch zwischen der Vene cava inferior und dem rechten Vorhof besteht, denn ich habe an Hundeherzen oft beobachtet, dass wie die Einmündungsstelle der Vena cava superior, so auch die Einmündungsstelle der Vena cava inferior der Ausgangspunkt der Ursprungsreize sein kann. W. giebt nun S. 322 selbst an, dass er an der Vena cava inferior eine solche gesonderte Muskulatur nicht habe auffinden können.

Die Hypothese, dass die Leitung eine nervöse ist, würde diese Schwierigkeit beheben; in einer späteren Mittheilung komme ich auf diese Hypothese ausführlicher zu sprechen.

Erklärung zu den Figuren 1K bis 4K und 1H bis 4H auf Tafel X.

Die Fig. 1K bis 4K beziehen sich auf den Kaninchenversuch, die Fig. 1H bis 4H auf den Hundeversuch.

Sämmtliche Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeit ist in Secunden angegeben. Die unter der Carotiscurve befindliche Grade ist die Absoisse.

A = Vorhof; V = Ventrikel; C = Carotis.

Die Fig. 2H, 3H und 4H sind unmittelbar hintereinander gewonnen worden.

Von Fig. 2K an ist der Vorhof an einer geeigneteren Stelle suspendirt worden.

In der Fig. 1H bis 4H bedeutet das in die Ventrikelcurve eingetragene V Ventrikelsystolenausfall, A Vorhofsystolenausfall und V + A Ausfall von Ventrikel- und Vorhofsystole.

---

1) Engelmann's Archiv. 3. u. 4. H. S. 323. 15. Juni 1906.

XL.

Aus dem physiologischen Institut zu Breslau.

Ueber die Beeinflussung der Schilddrüse durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz.

Von

Dr. **Jul. Peiser,**
ehem. Assistent am Institut.

(Mit 3 Curven im Text und Tafel XI.)

Die klinische Beobachtung hat gezeigt, dass die sog. Ausfallserscheinungen, welche nach Exstirpation der Schilddrüse aufzutreten pflegen, durch Zufuhr von Schilddrüse in Substanz- oder Extractform zum Verschwinden gebracht werden können. Daraus folgt, dass das Schilddrüsenorgan durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bis zu einem gewissen Grade ersetzt werden kann.

Von dieser Thatsache ausgehend, suchte ich zu prüfen, ob die Schilddrüse eines normalen Thieres Veränderungen aufweist, wenn dem Thiere Schilddrüse eines anderen Thieres zugeführt wird; denn wenn zugeführte Schilddrüse in der That im Stande ist, die Function des Schilddrüsenorgans bis zu einem gewissen Grade auf sich zu nehmen, dann ist zu erwarten, dass diese, ich möchte sagen, Inactivirung der Schilddrüse in einer histologischen Veränderung derselben einen äusseren Ausdruck findet. So ist es vielleicht möglich, ein Bild der Schilddrüse im Zustande verminderter Thätigkeit zu gewinnen.

Aeltere Versuche.

Bereits öfters ist Schilddrüse zu experimentellen Zwecken Versuchsthieren per os oder subcutan zugeführt worden, allein die Fragestellungen, welche die Versuche geleitet hatten, waren andere gewesen.

Ballet und Enriquez (1) [1895] fütterten Hunde mit Hammelschilddrüsen, bezw. sie injicirten ihnen Glycerinextract von Hammelschilddrüsen subcutan. Bei Fütterung vermochten sie bei 6 Versuchsthieren keine Veränderung der Schilddrüse festzustellen. Bei Injection des Glycerinextractes starben von 12 Versuchshunden 5. Bei 3 von diesen beobachteten B. und E. Entstehung eines „experimentellen Kropfes". Die Sektion bestätigte aber nur in 2 Fällen die Vergrösserung der Schilddrüse. Histologisch fanden sie in diesen beiden Fällen Schwund der Alveolen und reichliche Wucherung junger Elemente, ferner allgemein geringere Durchgängigkeit der Lymphbahnen (?). Bei dem dritten Hund erwies sich die Schild-

drüse eher klein und atrophisch mit Flecken scleröser Thyroiditis. — Da es sich hier um ein älteres Thier gehandelt haben soll, so vermisse ich den Vergleich mit einer in physiologischer Altersatrophie befindlichen Schilddrüse. — Bei dem 4. und 5. von den gestorbenen Hunden constatirten die Autoren Verdickung der Arterienwandungen und Wucherung kleiner Follikel, von denen nur sehr wenige der „colloiden Degeneration" unterlegen seien.

Im Gegensatz zu Ballet und Enriquez glaubte Lanz (11) [1895] bei Subcutaninjection von Schilddrüsensaft eine Atrophie der Schilddrüse bei Kaninchen und Hund beobachtet zu haben. — Da sich sein Urtheil jedoch nur auf makroskopische Betrachtung der Schilddrüsen gründet, scheidet es für meine Arbeit aus.

Mediger (13) [1895] konnte bei Fütterung mit Schilddrüse an der Schilddrüse eines Hundes „keine Vergrösserung" wahrnehmen. Einen mikroskopischen Befund giebt er nicht.

Georgiewski (5) [1897] fütterte Hunde mit Schilddrüse bezw. injicirte er ihnen und Kaninchen subcutan Schilddrüsensaft. Er fand, dass die Verfütterung von Schilddrüse in ihrer Wirkung qualitativ gleich der der Injection von Schilddrüsensaft, quantitativ nur schwächer war. Es ergab sich ihm bei 6 von 9 den Versuchsbedingungen erlegenen Hunden eine beträchtliche Abnahme des Schilddrüsengewichts. Mikroskopisch fand er in der Schilddrüse der verstorbenen Hunde Vergrösserung der Follikeldurchmesser, Abflachung des Follikelepithels, Verminderung des Protoplasmas derselben, intensive Färbung der Kerne, Zusammenpressung der Capillargefässe und Lymphräume.

Cunningham (3) [1898] fand bei Subcutaninjection von Schilddrüsenextract bei 3 Hunden in der Schilddrüse oberflächliche und interstitielle Blutungen. Sonst sah er weder bei Subcutaninjection von Schilddrüsenextract, noch bei Fütterung mit Schilddrüse oder Schilddrüsenpräparaten weder makroskopisch noch mikroskopisch irgend welche Alteration des Schilddrüsenorgans.

Gontscharukow (8) [1902] bemerkte bei Injection von Schilddrüsenextract bei einem Hammel „eine bedeutende Wucherung des intrafolliculären Bindegewebes der Schilddrüse, Verödung vieler Follikel, Abwesenheit der colloiden Substanz in den Lymphräumen, sowie trübe Schwellung und Chromatolyse des Drüsenepithels."

Ghedini (6, 7) [1903] injicirte erwachsenen Hunden und Lämmern Extract von Pankreas, Schilddrüse, Thymus, Gehirn, Hoden, Ovarium und Nebennieren von Meerschweinchen und Kälbern subcutan. Von der Schilddrüse der Versuchsthiere vermerkt er: Fast immer an Grösse zugenommen — von gelber Farbe — ziemlich hart — auf der Schnittoberfläche nichts Bemerkenswerthes. Bei der mikroskopischen Untersuchung: Grosse Mengen von Colloidsubstanz in den Drüsenacinis, viele derselben sehr ausgedehnt. Die die Acini auskleidenden Elemente im Allgemeinen gut erhalten und angeordnet, manchmal abgestossen und in der Colloidsubstanz mit Lymphocyten zusammengemischt. Manchmal auch zahlreiche, kleine, neugebildete Acini mit spärlicher Colloidsubstanz in ihrem Innern. Keine Gefässausdehnung, keine Hämorrhagien, keine kleinzellige Infiltration, keine Bindegewebsreaction. Diagnose: Hyperfunctionirende Schilddrüse. „Es bestand aber keinerlei Abhängigkeitsverhältniss zwischen der Qualität des Extractes und der Art der Veränderungen. In den eingespritzten homologen, homogenen und functionell verwandten Organen wurde keine nennenswerthe Veränderung nachgewiesen."

Lüdke (12) [1905] konnte bei der Injection von Ochsenschilddrüsenextract bei Kaninchen „eine Schwellung nicht constatiren."

Wie diese kurzen Auszüge zeigen, ist das Ergebniss der einzelnen Autoren durchaus kein einheitliches, vielmehr sind die Angaben widersprechend und nicht so allgemein gehalten, dass sie zur Beantwortung der von mir aufgestellten Frage genügen.

Eigene Versuche.

Ich verfüge über 18 Ratten, welche mit Schilddrüse gefüttert worden sind, und über 8 Ratten, denen Schilddrüse subcutan injicirt worden ist. Die zur Verfütterung benutzten Schilddrüsen stammten vom Schwein oder Hammel. Es wurden stets frische Organe verwandt; die Verfütterung erfolgte wenige Stunden nach der Tödtung der Schlachtthiere.

Den zur Injection bestimmten Schilddrüsensaft stellte ich mir folgendermassen her: Ich entnahm soeben geschlachteten Hammeln die Schilddrüse aseptisch und befreite sie sorgfältig vom Fett und umgebenden Bindegewebe; auf diese Weise gewann ich 240 g Schilddrüse. Diese wurden zerschnitten und mit ausgeglühter Kieselguhr im Mörser zerrieben. Dann wurde die Masse gemengt mit $2 \times 240 = 480$ ccm destillirten Wassers unter Hinzufügung von 10 ccm Chloroform. Glycerin verwandte ich wegen seiner schädlichen Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen nicht. Das Gemisch blieb $1^1/_2$ Tage im Eisschrank, dann $^1/_2$ Tag bei Stubentemperatur sich selbst überlassen und wurde hernach in einer geeigneten Presse gepresst. Der röthliche trübe Saft wurde nun eine Stunde lang elektrisch centrifugirt, die überstehende Flüssigkeit endlich noch filtrirt. Die ganze Procedur wurde so aseptisch wie möglich vorgenommen, so dass die sofort angestellte bakteriologische Untersuchung nur verschwindend wenige Keime, die den Heubacillen zuzurechnen waren, aufzufinden vermochte. Das specifische Gewicht des Schilddrüsensaftes betrug 1015. — Horsley (9) hält Versuche mit Injection von Schilddrüsensaft nicht für zulässig wegen Anwesenheit der sehr giftigen, fibrinogenen Substanzen (Wooldridge). Der von mir hergestellte Schilddrüsensaft ergab weder mit der Kochsalzprobe noch bei der fractionirten Fällung mit Ammonsulfat nach Hofmeister positive Fibrinogenreaction.

Dieser Saft wurde zur subcutanen Injection bei 4 Paar Ratten verwandt, welchen eine bestimmte Kost verabreicht wurde; das erste Paar erhielt nämlich eine aus Fleisch, Speck und Semmel gemischte Kost, das zweite Paar erhielt nur mageres Fleisch, das dritte nur Speck, das vierte nur Semmel. Wasser wurde den Thieren ad libitum gewährt. Durch eine solche Versuchsanordnung sollte festgestellt werden, erstens, ob bei der Schilddrüsensaftinjection histologische Veränderungen überhaupt in der Schilddrüse der Versuchsthiere auftreten, zweitens aber zutreffenden Falls, ob diese Veränderungen durch verschiedene Ernährung der Versuchsthiere quantitativ oder qualitativ beeinflusst würden. Hernach wollte ich die Resultate mit den bei der Fütterung mit Schilddrüsensubstanz erhobenen Befunden vergleichen.

Vor der Besprechung der histologischen Befunde ist es aber nothwendig, die allgemeine Wirkung der Fütterung bezw. Injection von Schilddrüsensubstanz auf die Ernährung der Thiere zu betrachten.

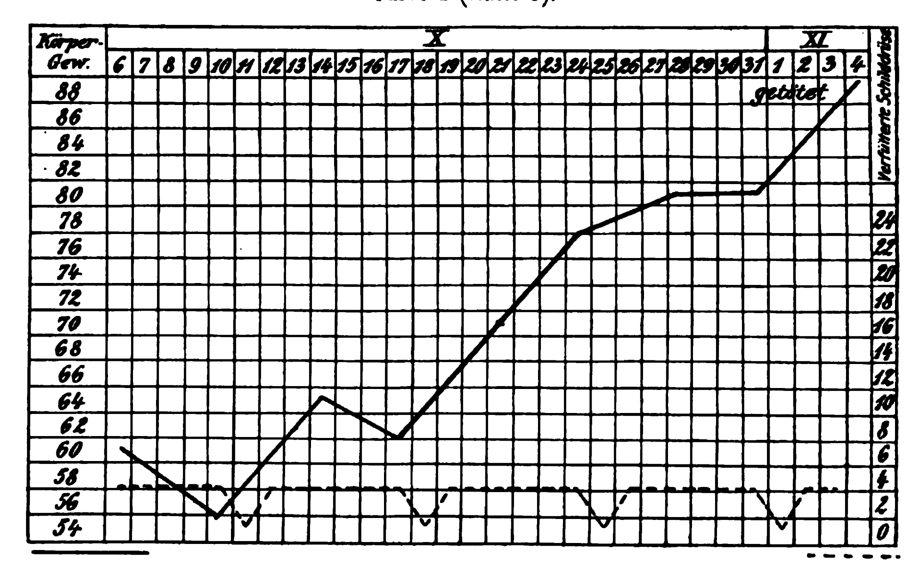
Es wurde täglich das Gewicht der einzelnen Thiere bestimmt und die Menge der verfütterten bezw. injicirten Schilddrüsensubstanz notirt. Die wesentlichen Punkte dieser Versuche sind in den Tabellen I und II sowie in den Curven 1—3 zusammengestellt und ich gebe dazu die folgende Erklärung:

Aus der Tabelle I ist zunächst ersichtlich, dass ein Theil der Thiere während des Versuches gestorben, ein anderer Theil bis zum Abschluss des Versuches am Leben geblieben ist. Bei den Injectionsversuchen sind sämmtliche Thiere gestorben.

Tabelle I. Fütterungsversuche.

Ratte	Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Typus der Gewichtsschwankung	Anzahl der Fütterungstage	Versuchsdauer: Tage	Verzehrte Schilddrüse: Gesammtmenge in g	Tagesdosen g	Tagesdosen durchschnittlich g	durchschnittlich im Verhältniss zum Anfangsgewicht pCt.	Kostform	Fütterungsmodus	Todesart
1	63	81	I	8	8	99	5—21	12,4	19,7	gemischte Kost	jeden Tag steigende Dosen	getödtet
2	74	49	III	12	13	226	20	18,8	25,4	nur Schilddrüse	jeden Tag	gestorben
3	62	61	II	25	28	213	10	9,3	15	gemischte Kost	do.	„
4	79	86	II	21	25	105	5	5	6,3	„	do.	„
5	60	88	I	25	29	75	3	3	5	„	do.	getödtet
6	46	37	III	1	2	25	25	25	54,3	nur Schilddrüse und Wasser	jeden zweiten Tag	gestorben
7	39	33	III	1	2	23	23	23	59	nur Schilddrüse und Wasser	do.	„
8	40	35	III	1	2	21	21	21	52,5	nur Schilddrüse und Wasser	do.	„
9	50	43	III	4	7	54	0—19	13,5	27	gemischte Kost	do.	getödtet
10	42	45	II	7	11	99	0—22	14,1	33,6	do.	do.	gestorben
11	40	44	I	7	12	103	0—24	14,7	37	do.	do.	getödtet
12	129	127	III—I	7	12	190	0—36	27,1	21	do.	do.	„
13	76	60	III	14	17	42	3	3	3,9	do.	jeden Tag mit Ausnahme des Sonntags	gestorben
14	59	68	I	10	12	30	3	3	5,1	do.	do.	getödtet
15	64	67	II	8	9	24	3	3	4,7	do.	do.	„
16	84	88	II	24	33	72	3	3	3,6	do.	—	„
17	66	90	I	24	33	72	3	3	4,5	do.	—	„
18	64	55	II	12	14	36	3	3	4,7	do.	—	„

Curve 1 (Ratte 5).

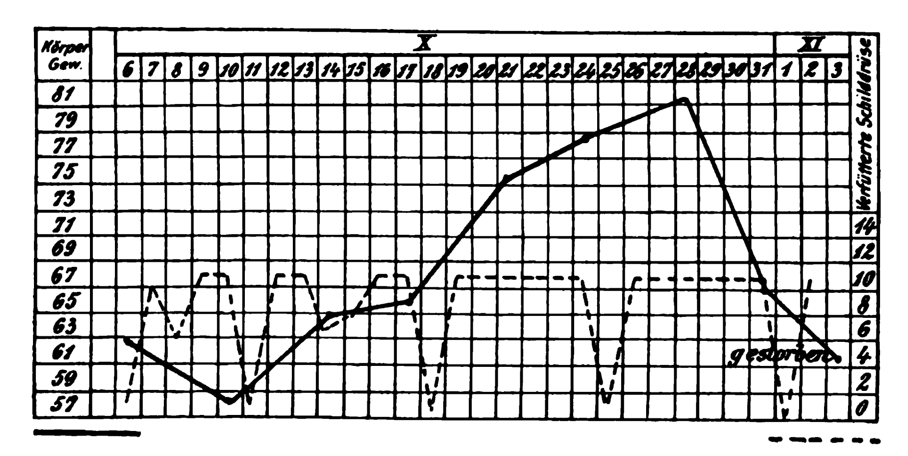


Körpergewicht in g. Verfütterte Schilddrüse in g.

Tabelle II. Injectionsversuche.

Ratte	Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Typus der Gewichtsschwankung	Anzahl der Injectionstage.	Versuchsdauer: Tage	Injicirter Schilddrüsensaft: Gesammtmenge in ccm	Einzeldosen: ccm	durchschnittlich: ccm Saft entsprechend g Schilddrüse	durchschnittlich: im Verhältniss zum Anfangsgewicht pCt.	Kostform	Injectionsmodus	Todesart
19	115	101	III—II	30	30	37	1—2	1,2 ccm = 0,6 g	0,5	gemischte Kost	täglich	gestorben
20	50	45	III	6	7	6	1	1 ccm = 0,5 g	1,0	do.	"	"
21	228	189	III	5	6	4	0—1	0,8 ccm = 0,4 g	0,2	Fleisch	"	"
22	110	86	III	16	17	16	1	1 ccm = 0,5 g	0,4	do.	"	"
23	278	65	III	14	22	13	0—1	0,9 ccm = 0,45 g	0,2	Speck	"	"
24	114	93	III	14	15	14	0—1	1 ccm = 0,5 g	0,4	do.	"	"
25	204	148	III	10	17	9	0—1	0,9 ccm = 0,45 g	0,2	Semmel	"	"
26	149	126	III	6	8	6	0—1	1 ccm = 0,5 g	0,3	do.	"	"

Curve 2 (Ratte 3).



Körpergewicht in g. Verfütterte Schilddrüse in g.

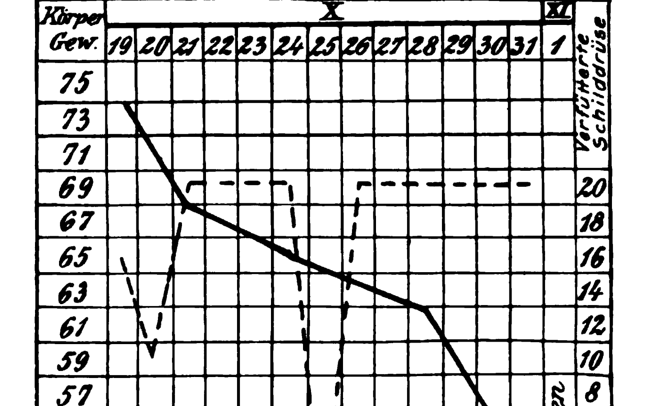
Vergleicht man die Gewichtscurve der einzelnen Thiere, so findet man einen ausserordentlich wechselnden und anscheinend regellosen Verlauf derselben. Eine genauere Betrachtung bei den Fütterungsversuchen lässt aber erkennen, dass dieselben im Wesentlichen 3 verschiedenen Typen folgen:

1. Die Thiere des ersten Typus zeigen eine, wenn auch nicht ganz regelmässige, so doch bis zum Ende des Versuchs anhaltende Zunahme des Körpergewichts und dauerndes Wohlbefinden. Beispiel: Curve 1.

2. Die Thiere des zweiten Typus zeigen gleichfalls lange Zeit ein Anwachsen ihres Körpergewichts, dann aber einen plötzlichen und beträchtlichen Gewichtssturz, welcher rasch zum Tode führt. Beispiel: Curve 2.

3. Die Thiere des dritten Typus zeigen einen mehr oder minder rapiden Gewichtssturz vom Beginn des Versuchs an und sterben nach relativ kurzer Zeit. Beispiel: Curve 3.

Curve 3 (Ratte 2).



Körpergewicht in g. Verfütterte Schilddrüse in g.

In der vierten Spalte der Tabellen ist angegeben, welchem Typus im Verlauf des Körpergewichts die einzelnen Thiere folgten; der Typus ist fast immer fest, nur bei 2 Thieren (No. 12 der Tabelle I und No. 19 der Tabelle II) kommt ein Uebergang von einem Typus zu dem anderen vor.

Bei der Ratte 19 (mit gemischter Kost) war zunächst Typus III vorhanden; nach einiger Zeit trat offenbar Gewöhnung ein und es entwickelte sich Typus I; als ich nunmehr die Einzeldosis erhöhte, entstand wiederum Typus III, welcher zum Tode führte.

Die injicirten Thiere (Tabelle II) folgten mit Ausnahme des ersten ausschliesslich dem Typus III.

Es fragt sich nun, ob wir im Stande sind, die Verschiedenheit der 3 Typen auf die experimentell festgestellten Factoren zurückzuführen;

als solche betrachten wir die absolute und relative Grösse der Einzeldosis, den Fütterungsmodus (s. vorletzte Spalte der Tabellen), die Versuchsdauer und die Kostform.

Betrachten wir von diesem Gesichtspunkte aus die vorliegenden Tabellen und die (nicht mitgetheilten) Versuchsprotokolle, so ergiebt sich Folgendes:

1. Dem Typus III, bei welchem die Einverleibung von Schilddrüsensubstanz von Anfang an eine zum Tode führende Gewichtsabnahme veranlasste, folgen einerseits alle injicirten Thiere, gleichgiltig, welche Kostform sie bekommen, andererseits eine Anzahl der gefütterten.

Da nun die injicirten Tagesdosen, in Procent des Körpergewichts ausgedrückt, durchweg sehr klein sind im Vergleich zu den verfütterten (vgl. Spalte 7—10 der Tabellen, beispielsweise beim Thier 19 der Tabelle II rund 70 Mal kleiner als beim Thier II der Tabelle I, das sich andauernd wohlbefand), so ergiebt sich zunächst, dass die Art der Einverleibung von grösstem Einfluss auf die Wirkung der Schilddrüsensubstanz ist, indem die Injection von Schilddrüsensubstanz ungleich viel eingreifender auf das Allgemeinbefinden wirkt als die Verfütterung.

Bei den 6 Thieren, bei welchen die Verfütterung von Schilddrüsensubstanz den Typus III hervorrief (No. 2, 6, 7, 8, 9, 13) hatten fünf sehr grosse Tagesdosen, welche zwischen 25 und 59 pCt. des Körpergewichts schwanken, aufgenommen. Vier derselben (No. 2, 6, 7, 8) haben nur Schilddrüsensubstanz und Wasser bekommen; die drei letzteren sollten abwechselnd an einem Tage Schilddrüse und Wasser, am anderen gemischte Kost erhalten, erlagen aber schon am zweiten Tage der Versuchsanordnung, nachdem sie am ersten über 50 pCt. ihres Körpergewichtes an Schilddrüse aufgefressen hatten. Ihr jähes Ende ist daher wohl als Folge einer acuten Vergiftung aufzufassen.

Man kann daher aus diesen Versuchen schliessen, dass Dosen von Schilddrüsensubstanz, welche 25 pCt. des Körpergewichts überschreiten, bei der Verabreichung per os eine so schwere Schädigung des Stoffwechsels veranlassen, dass sie zum Tode führen.

Durch diesen Schluss wird nahegelegt, die Grenzdosis zu bestimmen, welche den deletären Einfluss nicht mehr hat. Diese Grenzdosis wird nun durch das letzte der in Rede stehenden 6 Thiere (No. 13) auf 3,9 pCt. des Körpergewichts herabgedrückt, d. h. bei einer täglichen Dosis von Schilddrüsensubstanz, welche nur 3,9 pCt. des Körpergewichts betrug, zeigte dieses Thier schon einen fortschreitenden Gewichtsverlust, welcher innerhalb 17 Tagen zum Tode führte. Bei der Erörterung der Typen I und II werden wir aber sehen, dass bei dieser Tagesdosis meist Typus I, seltener Typus II entsteht; da nun im Versuch 13 kein Moment gefunden wurde, welches das abweichende Verhalten erklären würde, sind wir zur Annahme genöthigt, dass dieses Thier eine individuelle Empfindlichkeit gegen Schilddrüsensubstanz besass.

Wir ziehen daher aus den Versuchen, in welchen Einverleibung von Schilddrüsensubstanz vom Beginn des Versuches an einen Gewichtsverlust zur Folge hatte und zum Tode führte, den Schluss,

1. dass die Einverleibung von Schilddrüse in grossen Dosen einen schweren Eingriff in den Stoffwechsel darstellt,

2. dass die subcutane Einverleibung ungleich viel wirksamer ist als die auf dem Nahrungswege,

3. dass die Grösse der deletären Dosis individuell sehr verschieden ist.

Dem Typus II (zunächst Steigen des Körpergewichts, dann plötzlicher Sturz) folgen 6 Ratten: No. 3, 4, 10, 15, 16, 18. Vier von diesen haben Schilddrüsenmengen von rund 5 pCt. des Körpergewichts pro die aufgenommen, zwei aber (3 und 10) erheblich mehr, nämlich 15 bezw. 33 pCt.

Bei den ersten 4 Thieren hat man im Allgemeinen den Eindruck einer cumulativen Wirkung der Schilddrüsensubstanz; diese wird zunächst sehr gut vertragen, bewirkt aber von einem bestimmten Zeitpunkt ab einen plötzlichen Umschlag des Stoffwechsels, der im Abfall des Körpergewichts zum Vorschein kommt. Dabei ist überraschend, wie verschieden die Grösse der Tagesdosis ist, welche diesen Typus erzeugt. So betrug z. B. bei den Thieren 3 und 4 die Tagesdosis 15 bezw. 6,3 pCt.; trotzdem führte bei der Ratte 4, welche weniger als die Hälfte der Dosis von 3 bekam, der Versuch früher zum Tode.

In bin daher nicht in der Lage, die Grösse der Tagedosis anzugeben, die zu einer chronischen Vergiftung führt, da die individuellen Unterschiede zu gross sind; am auffallendsten ist aber die Verschiedenheit der individuellen Reaction bei den Thieren, deren Gewichtscurve Typus I folgt.

Hierher gehören 5 Ratten: 1, 5, 11, 14, 17. Drei von diesen haben allerdings relativ kleine Tagesdosen, nämlich ca. 5 pCt. des Körpergewichts aufgenommen. Bedenkt man aber, dass 4 von den 6 Thieren des Typus II gleichfalls Tagesdosen von rund 5 pCt. des Körpergewichts aufgenommen hatten, so zeigt sich schon wieder die grosse individuelle Verschiedenheit der Reaction gegen gleich grosse Dosen.

Diese ist noch auffallender bei Betrachtung der zwei anderen Versuchsthiere des Typus I, der Ratten 1 und 11; diese erfreuten sich andauernden Wohlbefindens und einer Gewichtszunahme, trotzdem die Tagesdosis an Schilddrüse 19 bezw. 37 pCt. des Körpergewichts betrug. Allerdings erhielt die Ratte 11 die enorme Dosis von 37 pCt. nur jeden zweiten Tag, aber auch auf die gleiche Zeit berechnet ist diese Dosis noch $3^1/_2$ mal grösser, als diejenige (5 pCt.), welche bei vielen Thieren zu einer Vergiftung führte.

Wir haben bisher aber nur die Grösse der Tagesdosis und nicht die Gesammtdauer der Versuche in Erwägung gezogen. Wählen wir als vergleichbare Objecte die Thiere, welche gemischte Kost und rund 5 pCt. ihres Körpergewichts an Schilddrüse als Tagesdosis erhalten haben (No, 4, 5 und 13—18), so finden wir darunter die Typen I, II und III vertreten: diese vertheilen sich aber auf die einzelnen Thiere durchaus nicht nach Massgabe der Versuchsdauer, vielmehr kommen einerseits bei gleicher Versuchsdauer verschiedene Typen vor (vgl. No. 16 und 17, wo der Typus II beim Thier mit kleinerer Dosis auftritt), andererseits

kann in Fällen von verschiedener Dauer die schwere Wirkung beim kürzeren Versuch auftreten (vgl. No. 13 mit 16 und 17).

Wir werden daher auch beim Vergleich der Thiere hinsichtlich der Versuchsdauer auf die individuelle Disposition als wesentlichen Factor hingewiesen. Auch die Kostform kann nicht als wesentlicher Factor bei der Entstehung der verschiedenen Typen betrachtet werden, denn einerseits kommen in den Fütterungsversuchen bei gemischter Kost (Ratten 3—5 und 9—18) alle Typen vor, andererseits zeigt sich in den Injectionsversuchen (Tabelle II) bei verschiedener Kost kein wesentlicher Unterschied in der Wirkung.

Wir kommen daher bei der Frage, von welchen Factoren die Wirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel, soweit er im Verhalten des Körpergewichts zum Ausdruck kommt, abhängt, zu dem unbefriedigenden Ergebniss (wenn wir von den ungewöhnlichen Fällen einer acuten Intoxication durch Tagesdosen von Schilddrüse = 50 pCt. des Körpergewichts absehen), dass weder die Grösse der Tagesdosis, noch die Versuchsdauer, noch die Kostform von so massgebendem Einfluss sind wie die individuelle Disposition.

Selbstverständlich betrachte ich den als individuelle Disposition bezeichneten Factor nicht als ein mystisches Etwas, sondern nur als einen Factor oder vielleicht als das Product einer Reihe von Factoren, deren experimentelle Feststellung nur nicht gelang.

Nach dieser Schilderung der Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf das Allgemeinbefinden der Thiere gehe ich über zur Beschreibung der mikroskopischen Befunde an den Schilddrüsen der Versuchsthiere und mache zunächst einige Angaben über die Technik, die bei der Darstellung der Präparate angewandt wurde.

Ich liess die Schilddrüsen im Zusammenhang mit dem Kehlkopf, um die topographische Uebersicht zu behalten. Zur Fixirung benutzte ich in erster Reihe Sublimat-Kochsalzlösung-Eisessig, daneben Zenker'sche Flüssigkeit, Osmium in Form der Flemming'schen, Langendorff'schen (10) und Marchi'schen Lösung und zuletzt hauptsächlich die Orth'sche Formalinmischung. Nach entsprechender Zwischenbehandlung wurden die Präparate in Paraffin eingebettet und Serienschnitte von 4 μ Dicke angefertigt. Zur Färbung wählte ich meist das Ehrlich'sche Hämatoxylin und die van Gieson'sche Mischung (4 u. 14).

Anatomie der Schilddrüse der normalen Ratte.

Ueber die makroskopische Anatomie der Schilddrüse finden sich nähere Angaben bei Christiani (2): Remarques sur l'anatomie et la physiologie des glandes et glandules thyroidiennes chez le rat.

Histologisch bietet die Schilddrüse der Ratte wenig Abweichendes von den Schilddrüsen anderer Thiere, so dass ich mich kurz fassen kann.

Bei den Colloidzellen fand ich häufig nur den dem Follikelraum zugekehrten Theil homogen und mit dem intrafolliculären Colloid verschmolzen, während die basale Zellparthie dem Protoplasma der gewöhnlichen Zellen glich. Schmelzungsvorgänge halten sich bei der Ratte in engen Grenzen.

Zwischen den Follikeln ist nur sehr selten eine dem Colloid gleichende Masse anzutreffen.

Die Intercellularlinien sind häufig gefärbt im Ton der Colloidsubstanz und laufen deutlich auf Blutcapillaren zu; man erhält daher den Eindruck, dass auf diesem Wege Colloidsubstanz den Blutcapillaren zugeführt wird; dafür spricht auch das sehr seltene Vorkommen von Colloidsubstanz in den Interfollicularräumen.

Versuchsergebnisse.

Gehen wir nun über zur Betrachtung der Schilddrüsen der Versuchsthiere, denen Schilddrüsensubstanz einverleibt worden war, so lehrte die Uebersicht über die an 26 Thieren gewonnenen Ergebnisse, dass die histologischen Befunde sich im Wesentlichen in zwei Gruppen ordnen; diese umfassen die drei Typen, welche sich in Beziehung auf das Allgemeinbefinden ergeben haben, in folgender Weise:

In die erste Gruppe gehören die Drüsen der Thiere vom Typus I, welche keine Störung des Allgemeinbefindens durch Einverleibung von Schilddrüsensubstanz erlitten.

Die zweite Gruppe bilden die Thiere der Typen II und III, welchen gemeinschaftlich ist, dass sie der Schilddrüsenzufuhr erlegen waren.

Bei den Thieren der ersten Gruppe zeigte das histologische Bild der Drüsen nur unwesentliche Abweichungen von dem unbeeinflusster normaler Ratten: Das Follikelepithel war in der Regel etwas niedriger als in der Norm und der Zellleib zarter. Bei zwei Thieren fielen zahlreiche Schmelzungsherde auf. Hinsichtlich der Colloidzellen, des Colloids und der übrigen Componenten des Schilddrüsenorgans liessen sich aber nennenswerthe Unterschiede gegenüber normalen Controlldrüsen nicht auffinden.

Im Gegensatz dazu waren bei der zweiten Gruppe der Versuchsthiere stellenweise eigenthümliche Veränderungen am Follikelepithel festzustellen, welche sowohl Kern als Leib der Zelle betrafen (vgl. Abbildung 1).

Der Zellleib war vergrössert, aber auffallend wenig gefärbt, und machte den Eindruck, als sei er durch Aufnahme einer Farbstoff nicht annehmenden Flüssigkeit aufgetrieben.

Die Kerne solcher Zellen waren mehr oder weniger stark verändert: manche waren bläschenförmig, von der Norm kaum abweichend, andere zeigten eine verdickte, stark gefärbte Zellmembran, wieder andere färbten sich im Ganzen intensiver als die Kerne der Umgebung und waren vollkommen rund; endlich fanden sich Kerne, welche homogen gefärbt waren und als runde, schwarze Klexe in dem fast farblosen Zellleib lagen; die Durchmesser solcher „Klexkerne“ waren von 5 auf 4 oder 3 μ verkleinert.

In dieser Weise veränderte Zellen fanden sich theils zwischen unveränderten Nachbarzellen, zum Theil aber auch zwischen ähnlich veränderten, wobei ein mehr oder weniger grosser Theil des Epithels rings von der Alteration betroffen war; endlich aber fanden sich Stellen, an welchen

die charakteristische Follikelstructur der Schilddrüse überhaupt nicht mehr vorhanden war; deren Raum wurde von den veränderten Epithelien in regelloser Anordnung eingenommen (vgl. Abbildung 2).

An solchen Stellen, seltener innerhalb veränderten Follikelepithels fanden sich ferner Zellen, deren Zellleib gleichfalls gebläht war, aber intensiv oder extensiv ein mehr oder weniger colloides Aussehen angenommen hatte (vgl. Abbildung 1).

Soweit die objective Beschreibung der Befunde.

Es erhebt sich nun die wichtige Frage, ob und in welchem Zusammenhang diese Veränderungen zu den experimentellen Eingriffen stehen.

Hierzu ist zu bemerken, dass die geschilderten Veränderungen sich nur bei 12 von den 20 Ratten fanden, welche dem Typus II und III gefolgt waren, nämlich: bei den Ratten 2, 4, 13, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26. Diese Thiere sind mit Ausnahme von Ratte 16 spontan gestorben. Ratte 16 wurde in Agone getödtet. Ratte 13 wurde drei Stunden nach dem Tode secirt; die anderen Thiere waren Nachts zu nicht bestimmbarer Zeit eingegangen; zwischen ihrem Tode und ihrer Section konnte demnach ad maximum eine Zeit von 12 Stunden verstrichen sein.

Es ist daher zunächst die Frage zu erörtern, ob die geschilderten Veränderungen nicht als gewöhnliche cadaveröse aufzufassen sind.

Dagegen spricht zunächst die rasche Entwickelung und der rasche Verlauf der Veränderungen, welche schon innerhalb der ersten 3 Stunden, ja sogar in der Agone zu finden waren.

Um aber ein eigenes sicheres Urteil über die gewöhnlichen cadaverösen Veränderungen, insbesondere der Schilddrüse, zu gewinnen, habe ich eine Anzahl von Versuchen in der Weise angestellt, dass ich normale Ratten 3—36 Stunden nach dem durch Chloroform herbeigeführten Tode im geheizten Zimmer bei einer Temperatur von 15—20° C. uneröffnet liegen liess und dann deren Schilddrüse in gleicher Weise wie die der experimentell beeinflussten Ratten untersuchte. Diese Versuche sind schon im Centralblatt für Path. XVI. 1905. S. 513 (15) beschrieben und führten zu folgendem Ergebniss:

Die cadaverösen Veränderungen in den Schilddrüsen der normalen Thiere habe ich frühestens 6 Stunden nach dem Tode feststellen können. Zu dieser Zeit waren sie noch in sehr beschränktem Maasse ausgebildet. Sie bestanden in einem Zusammensintern des Zellleibes und Zellkerns, was dann zu einer Isolirung der Zellen und zu Klexkernbildung führte. (Vgl. Abbildung 3.)

Vergleicht man damit die Schilddrüsen der Versuchsthiere, so zeigt sich als eine Abweichung das schon erwähnte frühe Eintreten der Veränderungen; Kernveränderungen, wie sie bei den Versuchsthieren schon 3 Stunden nach dem Tode ausgebildet waren, findet man bei den Controllthieren erst gegen 24 Stunden nach dem Tode.

Zweitens lassen sich aber auch wesentliche qualitative Unterschiede feststellen.

In der einfach postmortal sich zersetzenden Drüse geht die Kernveränderung parallel einer Zusammensinterung, einem Schrumpfen des

Zellleibs, was zu einer Isolirung der Zelle führt. Bei den Versuchsthieren geht der entsprechenden Kernveränderung eine Auftreibung des Zellleibs voraus, welcher erst später eine Isolirung des Zellindividuums folgt. In der einfach postmortal sich zersetzenden Schilddrüse habe ich um den homogenen „Klexkern" herum niemals einen homogenen colloiden Zellleib wahrgenommen, welcher sich mit scharfen Grenzen gegen seinen Nachbarn abhebt. Einen solchen Befund aber habe ich nicht selten in den Schilddrüsen der Versuchsthiere erheben können. Entsprechend waren auch in der postmortal sich zersetzenden Schilddrüse niemals Uebergänge zwischen einer aufgetriebenen und einer colloiden Zelle zu sehen, häufig dagegen in den betr. Drüsen der Versuchsthiere. Somit folgere ich, dass die Alteration der Schilddrüsen der Versuchsthiere zwar auf einem ähnlichen Vorgange beruht wie die postmortale Autolyse der Schilddrüsen der Controllthiere, doch nicht damit übereinstimmt.

Ueber die Entstehung der Veränderungen in den Schilddrüsen der Versuchsthiere habe ich mir folgende Vorstellung gebildet:

Länger dauernde Schilddrüsenzufuhr beeinflusst das Schilddrüsenorgan von Versuchsthieren intra vitam derart, dass die Autolyse des Organs quantitativ und qualitativ modificirt wird.

Wenn die geschilderte Structurveränderung bei 8 von den 20 Ratten, welche dem Typus II und III folgten, nicht zur Beobachtung gelangte, so lässt sich zur Erklärung folgendes anführen: Die Ratten 6, 7 und 8 sind nach einmaliger Fütterung gestorben; es ist bereits oben ausgeführt worden, dass ihr Tod wohl auf acute Intoxication zurückzuführen ist. Acute Ueberfütterung an sich als Todesursache anzunehmen, scheint mir nicht ausreichend, da die Thiere freiwillig gefressen haben. Die Ratte 3 ist unmittelbar nach ihrem spontanen Tode secirt worden; ihrem Tode ging keine nennenswerthe Agone voraus, wodurch sich der Gegensatz gegen Ratte 16 aufhellt. Die Ratten 9, 10, 15 und 18 endlich sind getödtet und sofort secirt worden; es war daher keine Zeit zur Entwickelung autolytisch-postmortaler Processe gegeben. Dies ist vielleicht auch die Ursache, dass in den Drüsen der Ratten des Typus I keine tiefergehenden Alterationen zur Wahrnehmung gelangten.

Die nächste Frage, welche nach dem vorliegenden Ergebniss aufgeworfen und beantwortet werden musste, war die, ob die Beeinflussung der autolytischen Vorgänge in der Schilddrüse als specifische Wirkung der zugeführten Schilddrüsensubstanz zu betrachten oder als Folge einer allgemeinen Schädigung des Stoffwechsels aufzufassen sei. Um eine Entscheidung in dieser Frage herbeizuführen, brachte ich in mehreren Versuchsreihen Thiere unter Bedingungen, unter welchen eine Schädigung des Stoffwechsels zu erwarten war, und untersuchte dann Schilddrüsen einige Zeit nach dem künstlich oder durch die Versuchsanordnung herbeigeführten Tode.

Die schädigenden Einflüsse bestanden:

1. in der subcutanen Injection von artfremdem Blutserum;
2. in der Entziehung der Nahrung;
3. in einseitiger Ernährung.

1. Einfluss der subcutanen Injection artfremden Blutserums.

Es wurden 4 Ratten täglich je 1 ccm Hammelserum subcutan injicirt. Weitere Einzelheiten des Versuchs ergeben sich aus der folgenden Tabelle (No. III):

Tabelle III.

Ratte	Kost	Application	Versuchsdauer Tage	Todesart	Anfangsgewicht g	Endgewicht g
1	Gemischt	Hammelserum,	24	getödtet	54	42
2	Fleisch	spez. Gew. 1029,	6	gestorben	67	52
3	Fett	täglich 1 ccm	24	getödtet	95	78
4	Semmel	subcutan	13	gestorben	90	73

Auffallend ist, dass 2 der Thiere, zunächst das mit Fleisch und dann das mit Semmel gefütterte, dem Versuch nach 6 bezw. 13 Tagen erlagen, während die beiden anderen Thiere sich 24 Tage lang anscheinend wohl befanden und dann getödtet wurden.

Bei allen Thieren aber sank das Körpergewicht.

Bei den getödteten Thieren hat nun weder die Section noch die mikroskopische Untersuchung der Schilddrüsen irgend welche Besonderheiten zu Tage gefördert; auch bei den gestorbenen zeigte sich nichts Auffälliges bei der Section; dagegen fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung der Schilddrüse bei beiden Thieren jene charakteristischen Zellveränderungen wieder, welche oben als Bild der modificirten Autolyse beschrieben wurden.

Dass die getödteten Thiere trotz längerer Versuchsdauer diese Erscheinungen nicht zeigten, stimmt auffallend überein mit den Befunden nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz.

2. Einfluss der Nahrungsentziehung.

Ich liess 3 Ratten hungern, bis sie dem Eingriff erlagen.

Tabelle IV.

Ratte	Hungerdauer Tage	Todesart	Anfangsgewicht g	Endgewicht g
1	7	gestorben	110	92½
2	4	„	181	139
3	7	„	129	82

Ratte 2 und 3 waren Nachts gestorben, die Drüsen wurden am folgenden Morgen fixirt und zeigten bei der mikroskopischen Untersuchung so starke postmortale Veränderungen[1]), dass ihre Verwerthung für die vorliegende Frage ausgeschlossen schien.

Die Drüse der Ratte 1 wurde unmittelbar nach dem Tode fixirt; bei der mikroskopischen Untersuchung war das Follikelepithel niedrig bis flach, das Zellprotoplasma sehr zart, Colloidzellen und Schmelzungen waren sehr spärlich, kein extrafolliculäres Colloid. An umschriebenen

1) Vgl. Centralbl. f. Path. XVI. 1905. S. 513.

Stellen, wenn auch nicht reichlich, fanden sich die typischen Bilder der modificirten Autolyse, die in Figur 4 abgebildet sind.

3. Einfluss einseitiger Ernährung.

Fünf Ratten wurden isolirt und mit der aus der Tabelle V ersichtlichen Kost gefüttert, während sie Wasser nach Belieben erhielten.

Tabelle V.

Ratte	Kost ausser Wasser	Versuchsdauer	Todesart	Anfangsgewicht g	Endgewicht g
1	mageres Muskelfleisch	14 Tage	gestorben	100	$57^1/_2$
2	do.	28 „	„	150	117
3	Leber	1 Monat	„	100	70
4	Fett	22 Tage	„	100	51
5	Semmel	$3^1/_2$ Monate	getödtet	80	113

Dieser einseitigen Kost erlagen die Thiere nach 14 bis 30 Tagen; nur die Semmelratte wurde nach $3^1/_2$ Monaten getödtet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte denn auch die Schilddrüse dieses Thieres keinerlei charakteristische Veränderungen.

Auch bei der nach 23tägiger Fleischfütterung verendeten Ratte fand sich nichts Auffallendes, wohl aber wurden in den Drüsen der drei übrigen Thiere die typischen Bilder der modificirten Autolyse gefunden; am stärksten ausgeprägt waren sie bei der „Leberratte"; bei dieser war ausserdem das Follikelepithel ungewöhnlich hoch und die Blutcapillaren waren prall gefüllt.

Da nun die Bilder der modificirten Autolyse in den Drüsen der drei zuletzt besprochenen Versuchsreihen, welchen eine Schädigung des Stoffwechsels gemeinschaftlich ist, sich in nichts von denjenigen unterschieden, welche in den Schilddrüsen der nach künstlicher Einverleibung von Schilddrüsensubstanz gestorbenen Thiere sich fanden, so ziehe ich den Schluss, dass die letzteren nicht durch eine specifische Wirkung der Schilddrüsenzufuhr, sondern durch eine allgemeine Schädigung des Stoffwechsels hervorgerufen wurden, wie sie auch durch andere schädigende Eingriffe herbeigeführt werden kann.

Zusammenfassung.

Durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz, sei es in der Nahrung, sei es subcutan in Form eines Extractes, lässt sich eine specifische Veränderung des Schilddrüsengewebes bei Ratten (an denen die Versuche ausschlieslich angestellt wurden) nicht herbeiführen.

Die eigenartigen Veränderungen, welche sich in den Drüsen der nach Schilddrüsenzufuhr verendeten Thiere finden und als „modificirte Autolyse" aufgefasst und beschrieben wurden, sind die Folge einer allgemeinen Störung des Stoffwechsels durch die Schilddrüsenzufuhr.

Die Schädigung des Stoffwechsels durch Schilddrüsenzufuhr ist individuell sehr verschieden.

Litteratur.

1. Ballet und Enriquez, Des effets de l'hyperthyréoidisation expérimentale. La médecine moderne. 1895.
2. Cristiani, Remarques sur l'anatomie et la physiologie des glandes et glandules thyréoidiennes chez le rat. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1895.
3. Cunningham, R. H., Experimental thyroidism. Journ. of experim. med. III. 1898.
4. Ernst, Ueber Hyalin, insbesondere seine Beziehung zum Colloid. Virchow's Archiv. 130. 1892.
5. Georgiewsky, K., Ueber die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den thierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Medicin. 33. 1897.
6. Ghedini, G., Untersuchungen über die Wirkung einiger Organextracte. Vorläufige Mittheilung. Centralbl. f. Bakteriol. 34. 1903.
7. —, Sull' azione tossica di alcuni estratti organici. (Ueber die giftige Wirkung einiger Organextracte.) Ref. im Biochem. Centralbl. II. 1904.
8. Gontscharukow, Ueber die Herstellung eines für die Schilddrüsen specifischen Serums. Vorläufige Mittheilung. Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat. XIII. 1902.
9. Horsley, V., Die Function der Schilddrüse. Internat. Beitr. zur wissenschaftl. Medicin. Festschrift R. Virchow gewidmet. I. Bd. Berlin 1891.
10. Langendorff, Beiträge zur Kenntniss der Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Phys. Suppl.-Bd. z. Phys. Abth. 1889.
11. Lanz, O., Ueber Thyreoidismus. Deutsche med. Wochenschr. 1895. 37.
12. Lüdke, H., Ueber Cytotoxine, mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotoxine und Thyreotoxine. Münch. med. Wochenschr. 1905. 31.
13. Mediger, F., Ueber die Erscheinungen nach Schilddrüsenfütterung. Dissert. Greifswald. 1895.
14. Möller, Bemerkungen zur van Giesonfärbung. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikrosk. 1898.
15. Peiser, J., Ueber cadaveröse Kernveränderungen. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. XVI. 1905.

XLI.

Aus der Grazer medicinischen Klinik.

Zur Lehre von der Säurevergiftung.

II. Mittheilung.[1])

Von

Dr. **Hans Eppinger,**
klin. Assistent.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Litteratur in Böhmen.)

I.

Der Abbau der verschiedenen, dem Organismus zugeführten Nahrungsstoffe ist nicht bloss ein reiner Verbrennungsprocess, sondern der Uebergang in die Endproducte erfolgt auf dem Wege mannigfacher Oxydations- und Spaltungsprocesse über zahlreiche Zwischenstufen, die vielfach Verbindungen saurer Natur sind. Nur dem Umstande, dass die unserem Körper verfügbaren Kräfte an diese Verbindungen rasch Hand anlegen und so zu unwirksamen oder leicht zu beseitigenden Gruppen umgestalten, ist es zuzuschreiben, dass uns der thierische Stoffwandel nicht so markant als „Säurestoffwechsel" entgegentritt, wie er es in Wirklichkeit ist. Denn die Art dieser Verbrennungsprocesse der einzelnen intermediären Nahrungsstoffe scheint so zweckmässig gestaltet zu sein, dass sich stets der letztgebildete Körper am geeignetesten für den weiteren Abbau verhält, wodurch eben ein allzu langes Verweilen der sauren Körper in den Gewebssäften unmöglich wird, und deshalb der Organismus nicht auf weitere, ihm allerdings zur Verfügung stehende Schutzvorkehrungen zurückzugreifen braucht. Zu dieser Form von intermediären sauren Gebilden gesellt sich noch eine zweite Art, welche ebenfalls erst im Organismus selbst entsteht, nämlich Phosphor- und Schwefelsäure, welche als Oxydationsproducte der im Eiweissmoleküle vorhandenen Phosphor- und Schwefelatome aufzufassen sind. Bei dem peinlichen Bestreben des Organismus, die normale „neutrale" Reaction des Blutes möglichst aufrecht zu erhalten, wird eine Intervention der Gewebe durch Abgabe von fixen Alkalien sich um so ausgiebiger zu vollziehen haben,

---

1) Zur Lehre von der Säurevergiftung. I. Mittheilung. Wiener klin. Wochenschrift. 1906. No. 5.

je saurer — im Allgemeinen gesprochen — die einzelnen Körper, welche als Producte der Oxydationen entstehen, sich darbieten. Nachdem nun die höher constituirten Säuren in weit geringerem Maasse der fixen Alkalien zur Neutralisation bedürfen, so werden wir wohl auch annehmen müssen, dass die niederen Fettsäuren, ganz abgesehen von den erwähnten beiden unverbrennbaren Mineralsäuren, den Organismus weit mehr gefährden müssen, als die hochmoleculären. Zur Beseitigung des einen äussersten Endproductes im Stoffwechsel, nämlich der Kohlensäure, verfügt der Organismus über ein eigenes Organ, welches — nach Kraus (1) — gleichsam wie ein Ueberstandsrohr den Ueberschuss an zufliessendem Wasser ablaufen lässt; nicht so günstig stehen die Verhältnisse, um die unverbrennbaren Säuren für den Organismus unschädlich zu machen.

Nun giebt es aber zahlreiche Störungen, welche diesen glatten und höchst ökonomischen Betrieb des normalen Stoffwechsels beeinträchtigen können; sind es Verhältnisse, welche die Oxydationskraft des Körpers im Allgemeinen herabsetzen, oder können pathologische Verhältnisse unzweckmässige Spaltungen bewirken, immerhin kann es zur Anhäufung von Fettsäuren im Gewebe kommen, die einem regulären Abbau widerstehen und durch ihre Anwesenheit einen Theil des im Blute vorräthigen Alkali dauernd in Beschlag nehmen können. Gerade aber die Auffassung, dass eine grosse Reihe von Erkrankungen ihre Ursache in einer Ueberschwemmung der Gewebe mit Säuren finden soll, hat es mit sich gebracht, dass man sowohl dem experimentell erzeugten Krankheitsbild, als auch den wenigen sicheren klinischen Säurevergiftungen grösstes Interesse entgegenbrachte. Während man aber bei vielen anderen pathologischen Zuständen sich, in Ermangelung sicher gestellter Thatsachen aus der menschlichen Pathologie, gezwungen sah, gesicherte Verhältnisse vom Thier auf den Menschen herüberzunehmen, finden wir schon bei der experimentellen Säurevergiftung so manche scheinbaren Widersprüche, die noch immer einer Klärung harren, die aber umso bedeutungsvoller erscheinen, als man gerade durch sie so manches Unklare in der einschlägigen menschlichen Pathologie richtig stellen wollte. Ich habe daher versucht, zuerst auf experimentellem Wege der Lehre von der Säurevergiftung eine gesicherte Basis zu gewinnen, um von dieser ausgehend neue Wege in das schwierige Gebiet von der Säureintoxication beim Menschen zu finden.

Als die ersten Versuche, mittelst welcher man sich bemühte, den Einfluss von Säuren und Alkalien auf den thierischen Organismus zu studiren, müssen jene von Forster (2) und Bunge (3) bezeichnet werden. Beide versuchten, Thiere durch möglichst alkalifreie Kost am Leben zu erhalten. Während sich bereits die Folgen alkaliarmer Nahrung durch zahlreiche krankhafte Veränderungen, besonders von Seiten des Nervensystems, zu erkennen geben, gelingt es mit möglichst salzfreier Kost, also im Salzhunger, überhaupt nicht, Thiere länger am Leben zu erhalten. Ganz besonders klargestellt wurde die Bedeutung der Alkalien für den Organismus durch einige Versuche von Bunge, die nämlich zeigten, dass Mäuse, die mit salzfreiem Eiweiss gefüttert wurden, früher zu Grunde gingen, als Thiere, die vollkommen hungerten. Bunge stellte sich vor, dass bei der oxydativen Umwandlung des salzfreien Eiweisses

zwar Schwefelsäure, wie unter normalen Verhältnissen, gebildet wird, dass aber zur Neutralisation die basischen Salze der Nährstoffe fehlen, weswegen die gebildete Säure den Geweben Alkalien entziehen muss. Dass durch künstliche Zufuhr von Alkalien der Tod der Thiere verzögert wird, scheint zum Theil zu Gunsten der Annahme einer Säurevergiftung zu sprechen; warum aber der Tod überhaupt nicht hintangehalten wird, und sich nicht normale Verhältnisse ergeben, das bleibt trotzdem noch ungeklärt, und glaubt man Zuflucht zu einer eigenthümlichen Bindung zwischen Alkali und Eiweisskörpern nehmen zu müssen.

Viel durchsichtigere Erscheinungen von dem Einfluss von Säuren auf den Organismus erzielt man durch Zufuhr von schwer verbrennbaren Säuren. Doch zeigen sich hinsichtlich der Wirkung verschiedene Verhältnisse je nach der zum Experimente gewählten Thierart. Walter (4) fand nämlich, dass, wenn man einem Kaninchen im Laufe von 24 Stunden verdünnte Salzsäure in der Menge von 0,9 g HCl (pro Kilogramm Thier) in den Magen einflösst, das Thier unter typischen Vergiftungssymptomen zu Grunde geht. Reicht man dagegen entsprechend gleich grosse Mengen von Säuren einem Hunde, so zeigen sich nicht die geringsten pathologischen Veränderungen, selbst auch dann nicht, wenn man das beim Kaninchen tödtliche Maass um das Dreifache überschreitet. Als wichtigste Veränderung beim Kaninchen findet Walter, dass der Kohlensäuregehalt des Blutes unmittelbar vor dem Vergiftungstod des Thieres von einer durchschnittlichen normalen Höhe von 32 Vol.-Procenten auf 2 Vol.-Procent herabsinkt. Als eigentliche Todesursache sieht er eine sogen. innere Erstickung an. In dem Maasse, als nämlich die Basen des Blutes durch die reichlichen Säuremengen gebunden werden, ist der Säftestrom nicht mehr in der Lage, die gleichsam in den Zellen producirte Kohlensäure mitzunehmen, wodurch die Zelle in sich selbst ersticken muss. Wie wichtig gerade freies Alkali für den Weitertransport von Kohlensäure sein muss, zeigt ein weiterer Versuch Walter's: es gelingt nämlich schon auf der Höhe der Vergiftung befindliche Thiere noch zu retten, wenn ihnen Sodalösung intravenös verabreicht wird. Auch der Nachweis, dass sich beim Kaninchen der Alkaligehalt des Harns durch Säurezufuhr mächtig steigern lässt, spricht für die richtige Annahme Walter's. Beim Hunde verläuft, wie bereits kurz erwähnt, die Vergiftung in ganz anderer Weise. Ganz abgesehen davon, dass das Wohlbefinden des Thieres nicht im mindesten gestört wird, zeigen sich weder beträchtliche Veränderungen im Blut, noch im Harn in Bezug auf Verlust fixen Alkalis. Als principiellen Unterschied gegenüber den Herbivoren hebt Walter die enorme Ammoniakausscheidung mit dem Harn hervor. In ihr sieht er das den Fleischfressern specifisch zukommende Schutzmittel gegenüber jeglicher Säureintoxication, nachdem Ammoniak als Product einer in fast unbegrenzten Mengen möglichen Eiweisszersetzung zur Neutralisation aller saurer Körper verwendet werden kann. Nur in dieser, scheinbar bloss den Fleischfressern specifisch zukommenden Eigenthümlichkeit ist ein Unterschied zwischen dem Verhalten des Kaninchens und des Hundes gegen Säureintoxication geschaffen. Als nun durch die Versuche von Hallervorden (5) und Coranda (6) gezeigt wurde, dass auch beim

Menschen durch Zufuhr nicht verbrennbarer Säuren ebenfalls Steigerung des Harnammoniak herbeigeführt werden kann, da glaubte man alle vom Thier gewonnenen Erfahrungen auf den Menschen übertragen zu können. Man glaubte nämlich unter der Annahme, dass jede gesteigerte Ammoniakausscheidung durch den Harn auf eine vermehrte Säureproduction hindeute, in der Harnammoniakmenge gleichsam einen Indicator für eine mehr oder weniger gesteigerte Säureüberschwemmung des Organismus erblicken zu sollen. Indem schon das rein klinische Krankheitsbild einer experimentellen Säurevergiftung, das sich nämlich durch jene langsame und dabei vertiefte Athmung mit folgender Ataxie und schliesslichem tiefen Coma zu erkennen giebt, an das von Kussmaul zuerst genauer beschriebene Coma diabeticorum erinnert, so war man umsomehr berechtigt, hierbei an dergleichen Zustände zu denken, als Hallervorden nachweisen konnte, dass beim Diabetes mellitus stets die Ammoniakwerthe erhöht sind und im Coma selbst noch mehr steigen. Als dann Minkowski (7) den Nachweis erbringen konnte, dass β-Oxybuttersäure in grossen Mengen sich im Harn von schweren Diabeteskranken finden lässt, und andererseits (8) im Coma der Kohlensäuregehalt des Blutes in ähnlicher Weise herabsinkt, wie bei der künstlichen Säurevergiftung, da schien der Beweis für die Auffassung des Coma diabeticorum als des Endeffectes einer Säurevergiftung erbracht zu sein. Damit war aber auch ein Wink gegeben für eine rationelle Therapie des Coma diabeticorum. Denn so gut Thiere, die sich in schwerer Säurevergiftung befinden, noch durch intravenöse Natriumcarbonatinjectionen gerettet werden können, ebenso hoffte man durch Alkalizufuhr ein menschliches Coma beheben zu können. Die wenigen, wirklich auf diese Weise geheilten Fälle von diabetischem Coma treten gegenüber der grossen Menge, wo eine Alkalitherapie fruchtlos blieb, so in den Hintergrund, dass dieser letztere Umstand, wenn nicht viele andere Gründe für die Auffassung des Comas als Säurevergiftung sprechen würden, uns fast veranlassen könnte, an der Richtigkeit der Lehre Minkowski's zu zweifeln.

Durch neuere Untersuchungen, besonders Limbeck (9) hat sich um diese Frage verdient gemacht, konnte gezeigt werden, dass die von Walter und Hallervorden aus Experimenten am Thiere gewonnene Anschauung sich nicht so einfach auf den Menschen übertragen lässt. Giebt man nämlich gesunden menschlichen Individuen geringe Mengen unverbrennbarer Säure, so tritt allerdings eine Vermehrung von Harnammoniak auf, aber die gefundenen Werthe genügen noch lange nicht, die eingeführten Säuren zu neutralisiren, weswegen auch der Kaliexport gesteigert ist und zwar procentual mehr, als der betreffende Ammoniakwerth.

Wenn wir noch erwähnen, dass es Winterberg (10) gelungen ist, durch vorsichtige, aber längere Zeit hindurch wiederholte Verabfolgung von Säuren einerseits über die tödtliche Säuredosis hinauszugehen, andererseits vermehrte Ammoniakausscheidung sicher zu constatiren, so müssen wir schliesslich, Alles zusammenfassend, sagen, dass im Princip eigentlich gar kein so grosser Unterschied zwischen dem Stoffwechsel der Herbivoren und Carnivoren in Bezug auf die Darreichung von Säure besteht, und dass nur die einzelnen Thiere nicht in gleich rascher Weise

ihr Ammoniak, welches wohl als das sicherste Schutzmittel der Carnivoren gegenüber einer Säureintoxication anzusehen ist, zur Verfügung stellen können. Wir müssen uns daher vor Allem fragen, welches sind überhaupt die Quellen des Ammoniaks und auf welche Weise könnten wir solche für den Kaninchenorganismus erschliessen.

Während beim Fleischfresser und auch beim Menschen der Ammoniakgehalt des Harns im Verhältniss zum Gesammt-N procentual zwischen 4—6 pCt. schwankt, erreichen die Ammoniakwerthe beim Kaninchen bloss $^1/_2$ pCt. Bei dieser so geringen N-Menge des Kaninchenharns erscheint es kaum wundersam, dass der Ammoniakgehalt des Harns bei letzteren Thieren, von mancher Seite das Ammoniak ganz geleugnet wurde. Während nun über den Einfluss der Nahrung auf den Ammoniakstoffwechsel des Kaninchens aus der Literatur fast gar nichts bekannt ist, sind dergleichen Untersuchungen am Fleischfresser und auch beim Menschen reichlich angestellt worden. Im Allgemeinen kann man sagen, dass beim gesunden Menschen die Grösse der Ammoniakausfuhr nur durch die Ernährung beeinflusst wird, und zwar ganz besonders durch Eiweisszufuhr. Sie ist niedriger bei vegetabilischer Kost, höher bei animalischer. Auf die vielen Möglichkeiten einer gesteigerten Ammoniakausscheidung unter pathologischen Verhältnissen, wie bei Fieber, Leberinsufficienz, wird erst später eingegangen werden.

Kehren wir nun wieder zur Frage der Säurevergiftung zurück, so haben wir gesehen, dass sie bei Thieren, die reichlich Eiweiss geniessen, keinen Schaden ausüben kann, im Gegensatz zum Kaninchen, das unter gewöhnlichen Verhältnissen nur sehr wenig Eiweiss als Nahrung bekommt. Es war daher naheliegend, zu prüfen, ob nicht auch der Kaninchenorganismus bei Zufuhr von Eiweiss geschützt wird gegen eine für ihn sonst tödtliche Säuredosis, und umgekehrt ob nicht ein Fleischfresser durch Entziehung der Eiweisskost seiner Schutzmittel gegen Mineralsäuren beraubt wird.

Ich habe nun in einer früheren Mittheilung (11) berichten können, dass ein Kaninchen, dem man bei Grünfutterkost Glycocoll[1]), Alanin

1) Im Centralblat für Physiologie (Bd. XX, No. 7) haben Pohl und Münzer unter dem Titel: „Ueber Entgiftung von Mineralsäuren durch Aminosäuren und Harnstoff“, eine kurze Notiz veröffentlicht, in der die beiden Autoren die Ergebnisse meiner ersten Arbeit „Ueber Säurevergiftung“ als nicht zutreffend hinstellen. Ganz abgesehen von meinen zahlreichen und stets übereinstimmenden Resultaten, habe ich mich, als obige Notiz veröffentlicht wurde und vorliegende Mittheilung druckfertig gestellt war, der Mühe unterzogen, neuerdings meine Versuche aufzunehmen, wobei ich zu denselben Resultaten kam, wie früher. Wenn ich mir dagegen erlauben darf, die Versuchstabellen von Pohl und Münzer zu überblicken, so möchte ich zunächst bemerken, dass die von ihnen nominirten Versuche I und II nicht unter Einhaltung meiner Versuchsbedingungen gemacht wurden. Ich habe nie davon gesprochen, dass Harnstoff per os zu geben sei, denn dass das nicht wirkt, weiss ich auch. Auch Versuch III deckt sich nicht mit meinen Vorschriften. Ich spreche stets von 0,9 g HCl als tödtlicher Dosis. Warum aber die Herren 1,2 g HCl gewählt haben, weiss ich nicht. Die Versuche IV und V wurden nicht breit genug ausgeführt, weswegen mir eine Kritik dieser Versuche offen bleibt.

oder Asparaginsäure, also Aminosäuren subcutan verabreicht, die sonst tödtliche Säuredosis stets leicht verträgt, und dass man auf Grund des stark gesteigerten Ammoniakexportes schliessen darf, dass aus den eingeführten Körpern in irgend einer Weise Ammoniak frei und dadurch zur Neutralisation verfügbar wird. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass den Aminosäuren ähnlich gebaute Körper, wie Säureamide (Formamid, Acetamid), allerdings Substanzen, die im Thierkörper keine Rolle zu spielen scheinen, wenn sie subcutan beigebracht werden, nicht im Stande sind, die Säurevergiftung zu beheben, so dass die Thiere doch, und zwar zeitlich gerade so rasch zu Grunde gehen wie ohne Zufuhr. Von nicht geringem Interesse war der Befund, dass Harnstoff, subcutan eingeführt, ebenso günstig wirkte, wie die oben erwähnten Aminosäuren. Während nun die einfachsten Bausteine der Eiweisskörper eine bereits eingeleitete Säurevergiftung aufzuheben vermögen, gelingt es nicht, durch subcutane Zufuhr höherer Spaltungsproducte ein Kaninchen vor einer Säurevergiftung zu retten. Desgleichen erliegt ein Thier dem Säuretod, wenn es irgend einen Eiweisskörper selbst subcutan eingeführt bekommt. Auch ist es mir weiter gelungen, festzustellen, dass es möglich ist, ein Kaninchen gegen eine Säurevergiftung vollkommen widerstandsfähig zu machen, wenn man es mit Eiweiss füttert. Auf Grund aller dieser Versuche bin ich zu der Ansicht gekommen, dass die Ursache der Möglichkeit einer Säurevergiftung beim Pflanzenfresser in der Trägheit des Eiweissstoffwechsels gelegen ist, die jedoch durch Eiweisskost behoben werden kann, und dass daher der Stoffwechsel eines Pflanzenfressers gegenüber dem eines sog. Fleischfressers principiell nichts Verschiedenes darzubieten scheint. Die Versuche, die ergaben, dass Aminosäuren oder Harnstoff, wenn sie jenseits des Darmcanals verabreicht werden, eine Vergiftung mit Säuren hemmen können, scheinen die soeben geäusserte Ansicht nur zu stützen. Denn damit ausserhalb des Darms eingeführte Körper mit Erfolg gegen eine Säurevergiftung subcutan verabfolgt werden können, müssen sie so beschaffen sein, dass sie nicht erst von Darmfermenten in kleinere Bruchstücke zerlegt zu werden brauchen, sondern gleich einem oxydativen Abbau anheimfallen können. Dass aber ein derartiger Process doch nicht so ganz unwillkürlich im Haushalt des Organismus erfolgt, das zeigen eben die Versuche mit Säureamiden, Körper, zu deren Aufschliessung dem Organismus die nöthigen Mittel zu fehlen scheinen.

II.

Ich habe bereits in meiner ersten Arbeit über Säurevergiftung an Hand eines Versuchsbeispieles (Versuch No. V) berichten können, dass man mit gutem Recht annehmen kann, dass aus dem mit der Säure gleichzeitig zugeführten Glycocoll Ammoniak abgespalten, und so der Organismus des Kaninchens vor einer Alkaliverarmung geschützt wird. Ich konnte dann weiter feststellen, dass dieser Schutz gegen eine Säurevergiftung durchaus nicht als ein vollkommener angesehen werden darf, nachdem nur ein Drittel der zugeführten Säure sein Alkali im Ammoniak findet, also demgemäss der grössere Theil der sauren Bestandtheile von

den fixen Basen der Gewebszellen neutralisirt werden muss. Wie bedeutungsvoll ein solcher Verlust an Alkalien für eine folgende Säurevergiftung sich gestalten kann, zeigte ein anderer Versuch. Während unter den geschilderten Bedingungen — subcutane Zufuhr von Glycocoll — die sonst tödtliche Säurevergiftung ohne irgend welche Krankheitserscheinungen vertragen wird, gelingt es durch neue Darreichung von Glycocoll nicht, über die einfach letale Dosis weiter hinauszugehen. Wenn wir uns dagegen ins Gedächtniss rufen, dass es nach Walter beim Hunde leicht gelingt, die für das Kaninchen tödtliche Dosis zu überschreiten, so war es naheliegend, zu versuchen, ob Pflanzenfresser bei Eiweisskost eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen Säurezufuhr zeigen, als bei blosser subcutaner Verabfolgung von Glycocoll. Dabei ergab sich jedoch eine bei dieser Art von Pflanzenfressern nicht zu überwindende Schwierigkeit. Während sich nämlich das Kaninchen zur Prüfung, ob die tödtliche Dosis wirksam ist oder nicht, als ausserordentlich empfindliches Versuchsthier eignet, so dass fast stets eindeutige Resultate erzielt werden können, ist es dagegen sehr schwierig, Säureversuche bei einem und demselben Thiere durch längere Zeit hindurch fortzusetzen und zu wiederholen. Wenn man auch noch so sehr die zu verabreichende Säure verdünnt (meist auf $^1/_8$ normal), so ergeben sich fast stets mehr oder weniger ausgedehnte Magenblutungen. Versucht man dann mehrmals über die tödtliche Säuredosis hinauszugehen, so geht das Thier meist an den Folgen einer Magenblutung zu Grunde, was sich alsbald durch die diarrhoischen, häufig blutig gefärbten Stühle zu erkennen giebt, wodurch die sonst klaren Versuche erheblich getrübt werden können. Auch der Weg, die Säuredosis subcutan zu verabfolgen, zeigte sich als höchst ungeeignet, nachdem die nie zu vermeidenden Hautnekrosen ebenfalls einen früher als erwünscht eintretenden Tod dieser Thiere bewirkten.

Unter den vielen Versuchen, die sich nun mit dem Verhältniss der Säurevergiftung beim Kaninchen bei gleichzeitiger Eiweisskost beschäftigten, verfüge ich nur über zwei reine Fälle, wo es gelang, Kaninchen, bei gleichzeitiger Eiweissernährung, beinahe vor der doppelten tödtlichen Säuredosis zu schützen. Alle anderen Thiere gingen an intercurrenten Darmblutungen zu Grunde. Da ich nicht zu Versuchen mit anderen Pflanzenfressern übergehen wollte, musste ich einen anderen Weg einschlagen, um zu prüfen, bei welcher Art der Zufuhr stickstoffhaltiger Substanzen die besten Möglichkeiten geschaffen werden, um eine event. hinzutretende Säurevergiftung unschädlich zu machen. Am einfachsten schien es mir, bei den einzelnen Versuchen zu ermitteln, wie viel Procent von der eingeführten einfach tödtlichen Säuredosis durch Ammoniak gedeckt werden. Denn je mehr Ammoniak von der eingeführten Stickstoffsubstanz gebildet werden kann, desto mehr wird durch ein solches Experiment der Stoffwechsel des Kaninchens dem Stoffwechsel beim Fleischfresser, bei dem man bis jetzt eine gewisse Immunität gegenüber jeglichen Säuremengen anzunehmen geneigt war, genähert.

Zu diesem Zwecke wurde an Kaninchen, nachdem zuvor kurze Zeit hindurch bei ihnen die Stickstoff- und Ammoniakausfuhr bei gewöhnlicher Kost studirt worden war, die einfach tödtliche Dosis (0,9 g HCl

pro kg Kaninchen = 100 ccm $^{n}/_{4}$ H Cl) gereicht[1]). Meist wurde die $^{n}/_{4}$ Normalsäure auf nicht ganz die Hälfte mit destillirtem Wasser verdünnt und so in drei Fractionen innerhalb 24 Stunden mit der Schlundsonde verabfolgt. Desgleichen wurde die betreffende stickstoffhaltige Substanz, die stets mehr als das Doppelte an Gewicht betrug, als theoretisch zum Abbau zu Ammoniak erforderlich wäre, auf drei Portionen vertheilt; — meist wurden 5 g Glycocoll in 30 cm warmem destillirtem Wasser gelöst und noch körperwarm injicirt. Gleichzeitig ausgeführte Bestimmungen der Chlormengen orientirten uns über den zeitlichen Verlauf der Säurewanderung im Organismus. Aus den zahlreichen Versuchen, in denen die Wirkung subcutan eingeführten Glycocolls gegen eine Säurevergiftung studirt werden sollte, greife ich folgendeheraus.

Kaninchen X (Zuckerrübenkost und Heu).

Datum	Harnmenge	Ges. N	NH_3	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt
2. 12.	Die Tagesmenge wurde stets auf 400 ccm aufgefüllt	1,432	0,0109	131	0,381	
3. 12.		0,931	0,0078	119	0,280	80 ccm $^{n}/_{4}$ HCl + 5 g Glycocoll
4. 12.		0,930	0,0140	145	0,420	80 ccm $^{n}/_{4}$ HCl + 5 g Glycocoll
5. 12.		1,193	0,139	8,6	0,683	80 ccm $^{n}/_{4}$ HCl + 5 g Glycocoll
6. 12.		2,178	0,1389	16	1,203	2,25 g HCl, da das Körpergewicht 2480 g betrug.
7. 12.		1,202	0,0600	20	1,46	
8. 12.		2,438	0,040	60	0,82	
9. 12.		1,76	0,031	57	1,07	
10. 12.		1,38	0,023	60	1,038	
11. 12.		1,582	0,9097	163	0,380	
12. 12.		1,097	0,0093	117	0,500	

Wenn wir vor Allem die Ammoniak- und Chlorwerthe in Berücksichtigung ziehen, so finden wir einen täglichen Durchschnittswerth für Ammoniak: 0,0103 g und einen solchen für NaCl: 0,392 g. Summiren wir die Ammoniakwerthe der pathologischen Tage (5. bis 10. December), so finden wir nach Abzug der normalen täglichen Durchschnittswerthe 0,3701 g Ammoniak. Um aber die eingeführte Salzsäure mit Ammoniak zu neutralisiren, wäre eine Ammoniakmenge von 1,06 g nothwendig gewesen. Durch einfache Rechnung ergiebt sich, dass der gefundene Werth bloss 34,8 pCt. des geforderten Werthes beträgt, also 65,2 pCt. der eingeführten Salzsäure ungedeckt bleiben und wohl von fixen Alkalien neutralisirt werden dürften. Ergänzend sei noch bemerkt, dass das Thier während des ganzen Versuches niemals — ausser durch 2 Tage hindurch fehlender Fresslust — irgend welche Zeichen einer Säureintoxication zeigte.

Bevor ich diesen Glycocollversuch näher besprechen möchte, sei noch folgende Versuchstabelle angereiht. Ich habe bereits in meiner ersten Arbeit dessen Erwähnung gethan, dass es auch bei Fütterung mit Eiweiss gelingt, Pflanzenfresser gegenüber einer Säurevergiftung widerstandsfähig zu machen, habe es aber unterlassen, über die dabei ge-

1) Ich habe mich natürlich mit den Angaben Walter's, dass 0,9 g HCl ein Kilogramm Kaninchen tödtet, nicht begnügt, sondern mehrmals Gelegenheit gehabt, mich von der vollen Richtigkeit seiner Zahlen zu überzeugen; dies sei um so mehr hervorgehoben, nachdem Löwy (Centralbl. f. Physiol. XX. No. 10) bei der Beurtheilung des Werthes 0,9 g HCl als tödtliche Säuredosis zur Vorsicht mahnt.

wonnenen Harnanalysen zu berichten. Ein mittelgrosses Kaninchen steht durch mehrere Tage hindurch unter Grünfutterkost (weisse Rüben). Ausserdem bekommt das Thier mittelst Schlundsonde Hühnereiweiss. An den Tagen, wo auch Säure zugeführt wird, wird an Stelle des zur Verdünnung nöthigen Wassers Hühnereiweiss genommen.

Kaninchen XX.

Datum	Harnmenge	Ges. N	NH_3	$\frac{N}{NH^3}$	NaCl	Zugeführt
30. 4.	Die Tagesmenge wurde stets auf 500 ccm aufgefüllt.	1,421	0,0092	156	0,403	
1. 5.		1,205	0,0063	190	0,563	
2. 5.		0,9849	0,0068	145	0,400	
3. 5.		0,8815	0,0051	172	0,210	200 ccm Hühnereiweiss = 2 g N
4. 5.		0,9875	0,0065	152	0,083	200 ccm Hühnereiweiss = 2 g N
5. 5.		1,38	0,0124	110	0,053	200 ccm Hühnereiweiss = 2 g N
6. 5.		1,79	0,0147	121	0,968	200 ccm Hühnereiweiss = 2 g N
7. 5.		2,478	0,2004	12	1,703	+ 2,43 g HCl, weil das
8. 5.		2,378	0,2338	10	1,437	Körpergewicht 2690 g
9. 5.		2,031	0,206	10	1,210	
10. 5.		1,731	0,176	9,8	0,932	
11. 5.		0,957	0,071	13	0,330	
12. 5.		0,910	0,009	100	0,432	
13. 5.		0,800	0,008	100	0,380	

Wenn ich nun eine ganz gleichartige Betrachtung bezw. Berechnung vornehme, wie nach Zusammenstellung vorangehender erster Tabelle, so ergiebt sich für diesen Fall als normaler Durchschnittswerth für Ammoniak 0,007 g. Die Summe der Ammoniakwerthe an den pathologischen Tagen beträgt: 0,8522 g. Wenn wir dagegen berücksichtigen, dass zur Neutralisation 2,43 g HCl—1,14 g NH_3 nothwendig wäre, so finden wir, dass noch lange nicht der gewünschte Werth erreicht wird, dass aber, nachdem 74,7 pCt. der eingeführten Salzsäure durch Ammoniak gedeckt werden können, nur mehr 25,3 pCt. durch fixe Alkalien neutralisirt zu werden brauchen. Nun ist aber einerseits wohl zu bedenken, dass es sich hier um Mindestzahlen handelt, da, obwohl dieses Thier fast drei Tage hindurch fast nichts gefressen hat, wir trotzdem noch die durchschnittliche Ammoniakmenge der normalen Tage abgezogen haben; und da wir anderseits wissen, dass durch die Eiweisszufuhr auch etwas Alkali beigebracht wurde, so glauben wir wohl mit Recht annehmen zu müssen, dass in diesem Fall das Thier das zur Säurebildung nöthige Ammoniak bloss aus dem eingeführten Hühnereiweiss genommen haben dürfte. Der eventuelle Einwand, dass die dem Eiweiss beigemengten, sicher nur geringen Alkalien schon für sich allein im Stande sein könnten, die Säurevergiftung zu beheben, wird durch die Bewerthung der grossen Ammoniakmengen auf vorliegender Tabelle entkräftet. So ersehen wir denn aus beiderlei Versuchsanordnungen, als deren Reprätentanten die Versuche X und XX gelten mögen, dass sich bei Pflanzenfressern bei entsprechender Kost nach Säurevergiftung ähnliche Verhältnisse beobachten lassen können, wie bei Fleischfressern. Gleich wie es bei diesen — wir sehen es aus den Tabellen Walter's — nach Säurezufuhr zu enormer Ammoniakausscheidung durch den Harn kommt, so kann Gleiches bei Pflanzenfressern er-

zielt werden, wenn sich nur das betreffende Thier zur Zeit der Säurezufuhr bei Eiweisskost befindet. Dadurch scheint auch der beste Beweis geliefert, dass die eingeführte Säuremenge bei Eiweissfütterung auch vom Pflanzenfresser durch Ammoniak gebunden werden kann, und dass somit die vermeintliche Kluft, die in Bezug auf den Stoffwechsel zwischen Pflanzen- und Fleischfressern gelegentlich einer Säurevergiftung bestehen soll, ausgeglichen erscheint. Wollte ich nun weiter versuchen, die verschiedenen bis jetzt als principielle Gegensätze aufgeführten Unterschiede zwischen beiderlei Thierklassen zu beheben, so müsste es mir, analog den Versuchen Walter's an Hunden, gelingen, bei Kaninchen unter zweckmässiger Eiweisskost weit über die einfach tödtliche Säuredosis hinauszukommen, ohne dabei das Thier in seinem Salzhaushalte zu schädigen. Nun habe ich aber bereits darauf hingewiesen, wie schwierig es ist, einem Kaninchen durch längere Zeit hindurch Säure beizubringen.

Wenn man bedenkt, dass man mindestens täglich 200 ccm Serum zuführen müsste, und noch dazu die tödtliche Säuredosis — im Durchschnitt 300—400 ccm —, so ist es klar, dass das Thier, das ohnehin am Tage zuvor schwer geschädigt wurde, schon durch die grossen Flüssigkeitsmengen genug gefährdet erscheint. Rechnen wir nun noch die nie zu vermeidenden Magenblutungen in Folge der Säureverätzungen hinzu, die in Folge der Häufigkeit der Versuche und wegen der grossen Flüssigkeitsmengen an Ausdehnung nur gewinnen können, so wird man schon deswegen von länger währenden Versuchen, wie sie bei widerstandsfähigeren Thieren (Hunden) möglich sind, absehen müssen, zum mindesten nicht verlangen können, dass sämmtliche so angestellte Versuche gelingen sollen. Allerdings bei zwei Thieren ist es mir gelungen, langsam auf die doppelte tödtliche Säuredosis zu steigen, doch nur auf die Weise, dass neben je 100 ccm Serum der dritte Theil, einmal auch die Hälfte der letalen Säuremenge gereicht wurde. Beide Thiere gingen schliesslich kachektisch zu Grunde, ohne jedoch irgend welche Zeichen einer Säureintoxication dargeboten zu haben. Jedenfalls stehen Versuche, um diese an Kaninchen gewonnenen Erfahrungen auf andere widerstandsfähigere Pflanzenfresser zu übertragen, noch aus, wobei insbesonders an eine zweckmässigere Form der Eiweisszufuhr zu denken wäre. Trotzdem scheinen mir aber schon die mitgetheilten Erfahrungen und Thatsachen zu genügen, um aus den Harnanalysen die These aufstellen zu können, dass sich beim Kaninchen durch Eiweisskost ein ähnlicher, gegen Säure toleranter Stoffwechsel erzielen lässt, wie er bis jetzt beim Hunde, als dem Typus der Fleischfresser, festgestellt wurde.

Wenn nun wirklich kein so scharfer Gegensatz zwischen dem Stoffwechsel eines Fleischfressers und dem eines Kaninchens bestehen soll, und vielmehr der einzige Unterschied nur aus der verschiedenen Beschaffenheit der Nahrung sich ergiebt, so muss es natürlich umgekehrt beim Hunde bei geeigneter Wahl der Kost gelingen, durch Säurezufuhr ihm die fixen Alkalien der Gewebssäfte zu entziehen und dadurch eine wirksame Säurevergiftung zu erzielen. Ich glaube, dass es nur der allzusehr eingebürgerten Vorstellung, dass der Stoffwechsel des Hundes

schon als solcher bereits im Stande ist, gegen jegliche Säurevergiftung anzukämpfen, zuzuschreiben ist, dass man es nie versucht hat, unter den verschiedenen Nahrungsbedingungen den Einfluss von Säuren auf die Ammoniakausscheidung beim Hunde zu studiren. Am ehesten hat Limbeck diese Frage gestreift. Er war wenigstens auf Grund seiner Versuche beim Menschen, die unter gemischter Nahrung gehalten wurden, geneigt, ihnen betreffs ihres Stoffwechsels eine Mittelstellung zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern einzuräumen. Er konnte nämlich bei seinen Säureversuchen allerdings eine grössere Ammoniakausscheidung nachweisen, die sich aber mit den Mengen beim Hunde, die nur mit Fleisch gefüttert wurden, noch lange nicht vergleichen liess.

Um diese Frage in der einen oder anderen Richtung beantworten zu können, untersuchte ich vor Allem, ob der Hund bei verschiedenen Ernährungsverhältnissen, wobei besonderes Gewicht auf die stickstoffhaltige Nahrung gelegt wurde, bei Zufuhr von Säuren auch verschieden mit der Ammoniakausscheidung antwortet. Der Versuch wurde an einem ca. 5 kg schweren Hunde gemacht. Die Zahlen lasse ich tabellarisch folgen:

A.

Datum	Harnmenge	Ges. N	NH_3	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Futter	Zugeführt
2. 5.	Der katheterisirte Harn wurde stets auf 500 ccm ergänzt.	9,780	0,469	20,8	0,834	350 g Fleisch	
3. 5.		10,310	0,503	20,4	0,947	do.	
4. 5.		9,910	0,468	21,2	1,021	do.	Körpergewicht 4890 g
5. 5.		9,78	1,208	8,09	4,067	do.	per os 3 g HCl
6. 5.		10,13	1,230	8,23	4,27	do.	subcutan 1,4 g HCl
7. 5.		10.38	0,680	15,3	1,306	do.	
8. 5.		10,51	0,493	27,16	0,437	do.	
9. 5.		9,71	0,488	19,9	0,934	do.	

Zugeführt wurden 4,4 g HCl. Zur Deckung mit Ammoniak wären nothwendig: 2,07 g NH_3; gefunden wurden nur 1,678 g NH_3, das ist nur 81,06 pCt.

B.

Datum	Harnmenge	Ges. N	NH_3	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Futter	Zugeführt
16. 5.	Der katheterisirte Harn wurde auf 500 ccm aufgefüllt	3,210	0,143	22,4	0,521	90 g Fleisch + 40g Speck	
17. 5.		3,410	0,165	20,7	0,543	do.	
18. 5.		2,987	0,137	21,8	0,397	do.	Körpergewicht 4700 g
19. 5.		3,478	0,573	6,07	3,478	do.	per os 3 g HCl
20. 5.		3,67	0,608	6,03	3,50	do.	subcutan 1,2 g HCl
21. 5.		3,161	0,230	13,7	1,207	do.	
22. 5.		2,871	0,138	20,8	0,63	do.	
23. 5.		3,018	0,158	19,1	0,42	do.	

Zugeführt wurden 3,2 g HCl. Zur Deckung mit Ammoniak wären nothwendig: 1983 g NH_3; gefunden wurden nur 0,966 g NH_3, das ist nur 48,72 pCt.

C.

Datum	Harnmenge	Ges. N.	NH_3	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Futter	Zugeführt
27. 5.	Der katheterisirte Harn wurde auf 300 ccm stets aufgefüllt	0,532	0,031	17,09	0,047	Hungert seit dem 23. 5.	
28. 5.		0,861	0,048	17,9	0,062		
29. 5.		0,476	0,022	21,5	0,042		
30. 5.		0,347	0,0195	17,8	0,043		
31. 5.		0,257	0,0146	17,6	0,035		Körpergewicht 4,07 kg subcutan 3,2 g HCl

3 Stunden nach der Injection Exitus im Säurecoma.

Leider war mir eine Blutgasanalyse nicht möglich; es wurde daher nur die Alkalescenz des Blutes nach der Titrirmethode von Kraus bestimmt. Während das Thier schon im schweren Coma lag, wurde aus der Carotis die nothwendige Blutmenge genommen. Zur Titration von 20 ccm Blut sind 34 ccm $^n/_{10}$ Säure nothwendig (titrirt gegen Spiro-Förster), also zu 100 ccm — 17,0 ccm = 0,068 g NaOH.

Zur Erklärung vorstehender Versuche möchte ich noch hinzufügen, dass ich bei allen drei Hundeversuchen einen Theil der Säure subcutan zugeführt habe. Der Grund dafür ist die Schwierigkeit, grössere Flüssigkeitsmengen einem Hunde per os beizubringen, da sie nur zu leicht erbrochen werden, so dass ein quantitatives Arbeiten ausgeschlossen erscheint. Ich habe daher meist ein Drittel der zu verabreichenden Säuremenge, etwas erwärmt, subcutan injicirt und den Rest, auf 3—4 Portionen vertheilt, mit der Schlundsonde eingeführt.

Dadurch, dass wir gesehen haben, dass das Vermögen des Hundes, bei Säurezufuhr verschiedene Mengen von Ammoniak abzuscheiden, allein von der Nahrungsbeschaffenheit abhängig erscheint, wurden unsere Voraussetzungen bestätigt. Der Hund, der bei reiner Fleischkost gehalten wird, kann, wenn man ihm 0,9 g Salzsäure pro Kilogramm Thier verabreicht, 81,06 pCt. der dargereichten Säure mit Ammoniak neutralisiren. Walter hat in Bezug auf das Körpergewicht noch viel mehr Säure verabfolgt und ein ganz ähnliches Resultat gefunden, wobei das betreffende Thier nur mit Fleisch gefüttert wurde. Vermindert man die Eiweisszufuhr um ungefähr ein Drittel und ersetzt die fehlenden Calorien durch Fett, so ist die Ammoniakausscheidung bei einer gleichgewählten Säurevergiftung bereits viel ungünstiger, indem, wie sich aus meinem Versuche erkennen lässt, nur mehr 48,72 pCt. der eingeführten Säure in Ammoniak ihre Deckung finden. Wählt man das Extrem des ersten Versuches, indem man einen Hund vollkommen hungern lässt und jetzt Säure zuführt, so ist bereits eine verhältnissmässig geringe Menge von Säure ausreichend, um einen Fleischfresser durch ein Säurecoma zu tödten.

Unsere Voraussetzungen sehen wir nun durch unsere Versuche vollkommen bestätigt, indem sich zeigen liess, dass das Vermögen, Ammoniak bei Säurezufuhr abzuscheiden, auch beim Hunde bloss von der Nahrungsbeschaffenheit abhängig erscheint, so

dass bei Mangel an stickstoffhaltiger Nahrung auch dem Hunde dasselbe Los znstossen kann, wie es bis jetzt beim Kaninchen beschrieben wurde. Ein Kaninchen kann nicht, falls man es bei seiner gewöhnlichen Pflanzennahrung belässt, mehr Ammoniak abgeben, weil es nur sehr wenig Eiweisssubstanzen geniesst. Daher vermag auch ein solches Thier unmöglich aus seinem geringen Stickstoffumsatz soviel Ammoniak aufzubieten, um gelegentlich einer Säurezufuhr von 0,9 g pro Kilogramm Thier dem Säuretode zu entgehen. Dass aber die geringen Eiweissmengen, welche doch noch ein Kaninchen zu sich nimmt, bereits genügen, geringe Säuremengen mit Ammoniak zu neutralisiren, das zeigen die schönen Versuche Winterberg's, der eigentlich als Erster auf einen nahen Zusammenhang zwischen dem Stoffwechsel eines Fleisch- und Pflanzenfressers hinweisen konnte.

Ich glaube auch jetzt, den in meiner ersten Mittheilung beschriebenen Versuch (No. XVII u. XVIII) bei dem pankreasexstirpirten Hunde anders deuten zu müssen. Sowohl – wie ich nachträglich erwähnen will — die mangelnde Zufuhr von Eiweisssubstanzen, als auch die Unmöglichkeit, das wenige genossene Eiweiss resorbirbar zu machen, erscheinen mir, auf Grund meiner jetzigen Versuche, genügend, das Einsetzen einer Säurevergiftung zu erklären, ohne erst auf andere Hilfshypothesen zurück zu greifen, wie ich es anfänglich thun zu müssen geglaubt habe. Jedenfalls lehren alle diese meine Versuche, dass die einzelnen Thiere unter normalen Verhältnissen durchaus nicht im Stande sind, ihre fixen Eiweissbestände anzugreifen, um auf diese Weise Ammoniak gelegentlich einer Säurevergiftung flüssig zu machen. Zum Mindesten scheinen mir alle diese Versuche geeignet, an die Möglichkeit verschiedener Eiweissdepots zu denken, die sich in Form von fixem und labilem Stickstoff documentiren.

Bevor ich mich aber in einige allgemein physiologische Betrachtungen ergehen möchte, erscheint es mir nothwendig, noch einiger wichtiger Versuche zu gedenken. Ich habe sowohl in meiner ersten Mittheilung wie auch jetzt erwähnt, dass man durch subcutane Zufuhr von Glycocoll beim Kaninchen bewirken kann, dass selbst die tödtliche Säuredosis unwirksam bleibt, und dass man auf Grund der Ammoniakbestimmungen der Ansicht zuneigen muss, dass aus dem Glycocoll in irgend einer Weise Ammoniak abgespalten wird und so den Säuren entgegen gebracht werden kann. Ich habe dann rechnerisch zeigen können, dass bloss 34,8 pCt. der dargereichten Säure ihr Alkali in einem Plus von Ammoniak finden, und eine neuerliche Zufuhr von Säure tödtlich verläuft. Es war nun naheliegend, durch grössere Mengen von subcutan zugeführtem Glycocoll günstigere Verhältnisse zu schaffen, und so die Möglichkeit einer Säureimmunität zu erzielen. —

Ich bin nun mit den subcutan zugeführten Glycocollmengen gestiegen, selbst auf die doppelte Menge, ohne aber bessere Bedingungen zu erreichen, indem es nie gelang, mit der Säuredosis zu steigen, wobei auch Bestimmungen des Ammoniakquotienten kaum vortheilhaftere Procente zeitigten. Welcher Vorstellung man sich auch hingiebt, auf welchem Wege der Transport des Stickstoffs vom Darm bis zu den

Zellen erfolgt, jedenfalls steht das Vermögen des Organismus, einer Säurevergiftung zu begegnen, sicherlich mit der Verdauung von Eiweisskörpern in innigstem Zusammenhang. Dass die verschiedenen im Darm in kleinere Bausteine zerfallenen Proteine, neuerdings zu einem Eiweisskörper zusammengeschweisst, mit den Organzellen in Fühlung treten, ist die allgemein geltende Vorstellung. Nachdem nun Versuche an Kaninchen mit subcutaner Zufuhr von Eiweisskörpern, von Peptonen und selbst Polypeptiden, nicht im Stande waren, einer Säurevergiftung wirksam zu begegnen, wohl dagegen die mit den niedersten Trümmern des Eiweissmoleküls, mit Aminosäuren, so ist es naheliegend, diesen ganz besonderes Interesse entgegen zu bringen. Ohne nun die Frage nach dem Schicksal der Eiweisskörper während der Assimilation weiter zu verfolgen, müssen wir vor Allem mit der Thatsache, dass Aminosäure, subcutan dargereicht, unter Abspaltung von Ammoniak eine Säurevergiftung beheben kann, rechnen. Dass nun dem Organismus eine solche Eigenschaft der Abspaltung von Aminogruppen zu Gebote stehen dürfte, dafür sprechen die Versuche von Lang (12), die, nach Analogie der vielen anderen autolytischen Versuche, allerdings nur in einem geringen Grade die Macht vitaler Kräfte ahnen lassen, so doch auf den lebenden Organismus übertragbar erscheinen. Ich habe nun, in Fortführung der Versuche Lang's, die desamidirende Eigenschaft der Zellen auf Gemenge von Aminosäuren geprüft und gefunden, dass die erhaltenen Ammoniakwerthe höher waren, wenn man bei gleich bleibendem Stickstoffgehalt mehrere Aminosäuren wählte, als wenn man nur einen einheitlichen Körper mit dem Leberbrei digerirte. Einen solchen, im Sinne Lang's gehaltenen Versuch lasse ich nun folgen: Zu je 20 g zerkleinerter Leber werden 50 ccm defibrinirtes Blut und die betreffenden Aminosäuren gesetzt. Die Proteine werden auf der Schüttelmaschine gemengt und nach 24 Stunden nach der Vorschrift Lang's weiter behandelt:

1. 20 g Leber + 50 ccm Blut = 3,7 ccm $^{n}/_{10}$ HCl.
2. 20 g Leber + 0,5 g Glycocoll + 50 ccm Blut = 15,0 ccm $^{n}/_{10}$ HCl.
   20 g Leber + 0,5 g Alanin + 50 ccm Blut = 14,1 ccm $^{n}/_{10}$ HCl.
   20 g Leber + 0,5 g Asparaginsäure + 50 ccm Blut = 10,4 ccm $^{n}/_{10}$ HCl.
3. 20 g Leber + 0,25 g Glycocoll + 0,25 g Alanin + 50 ccm Blut = **23,1** ccm $^{n}/_{10}$ HCl.
   20 g Leber + 0,17 g Glycocoll + 0,17 g Alanin + 0,17 g Asparaginsäure + 50 ccm Blut = **27,9** ccm $^{n}/_{10}$ HCl.

Einmal bekam ich bei einem Versuch, wo ebenfalls 3 Aminosäuren vertreten waren, etwas kleinere Werthe, die aber trotzdem grösser waren, als bei Anwesenheit nur einer Säure.

Es war nun naheliegend, diese in vitro erhobenen Befunde auf den lebenden thierischen Organismus zu übertragen, d. h. zu sehen, ob bei subcutaner Zufuhr von einem Gemenge von Aminosäuren günstigere Bedingungen für eine Abspaltung von Ammoniak geschaffen werden, als wenn nur ein einheitlicher Körper injicirt wird. Ich habe nun ein Kaninchen in ähnlicher Weise, wie ich es beim ersten Glycocollversuch

beschrieben habe, bei gleichzeitiger Darreichung der sicheren tödtlichen Säuredosis, mit einem Gemenge von Glycocoll und Alanin, das ungefähr denselben Stickstoffgehalt besass wie 15 g Glycocoll, gespritzt und die sich dabei ergebenden Ammoniakwerthe studirt. Ich möchte diesen Versuch nun hier anreihen.

Kaninchen II. (Zuckerrübenkost.)

Datum	Harnmenge	Ges. N.	NH_3	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt
5. 3.	Die Tagesmenge wurde auf 400 ccm ergänzt.	0,5975	0,0039	150	1,17	
6. 3.		0,8033	0,0073	110	1,096	
7. 3.		0,718	0,0060	118	1,863	Körpergewicht 2650 g; tödtliche Dosis 2,43 g HCl, ausserdem 15 g Glycocoll Alanin (aa).
8. 3.		1,378	0,0153	90	1,83	
9. 3.		2,46	0,176	14	2,63	
10. 3.		1,932	0,159	12	2,67	
11. 3.		1,55	0,068	24	2,106	
12. 3.		1,78	0,042	42	1,67	
13. 3.		1,08	0,009	120	0,98	
14. 3.		0,934	0,0078	107	1,26	

Wenn wir nun wieder die von Ammoniak gedeckten Procente bestimmen, so finden wir, dass zur Neutralisation von 2,43 g Salzsäure 1,147 g Ammoniak nothwendig wären. Nachdem nun in Wirklichkeit bloss ein Plus von 0,4418 g Ammoniak ausgeschieden wurde, so sind nur 38,52 pCt. der eingeführten Säure durch Ammoniak gedeckt, und muss somit der Rest die fixen Alkalibestände angreifen.

Wenn auch das Mehr von Ammoniak im Vergleich zu dem einfachen Glycocollversuch nur 4 pCt. beträgt, so sei nur erwähnt, dass ich früher einen günstigen Glycocollversuch ausgewählt habe, denn in den anderen gleichartig angestellten Glycocollversuchen ergab sich stets ein Schwanken zwischen 31 bis 33 pCt. Man kann daher mit sicherer Berechtigung annehmen, dass auch im thierischen Organismus, ähnlich wie wir es bei den Desamidirungsversuchen in vitro zeigen konnten, günstigere Bedingungen zur Abspaltung von Ammoniak geschaffen werden, wenn man bei sonst gleichbleibendem Stickstoffgehalt mehrere Aminosäuren subcutan verabreicht, als nur Glycocoll allein. Die Versuche insofern weiter auszudehnen, als man versuchen könnte, durch mannigfaltigere Gemenge von Aminosäuren noch günstigere Bedingungen zu schaffen und schliesslich in idealster Weise zu ähnlichen Verhältnissen zu kommen, wie wir sie bei der Eiweissfütterung erzielt haben, war natürlich die weitere Absicht, und glaubte ich am ehesten dieses Endziel erreichen zu können, wenn ich hydrolysirendes Eiweiss beibringen würde. Ich habe mir daher nach der Emil Fischer'schen (13) Estermethode aus Gelatine ein Gemenge von Aminosäuren, das also auch procentisch eine ähnliche Vermengung an Bausteinen wie das Eiweiss, welches verfüttert eine Säurevergiftung fast vollkommen unschädlich machen kann, dargestellt und dasselbe subcutan eingeführt. Eigenthümlicher Weise ist nun dieses Gemenge giftig, indem Kaninchen, auch ohne Zufuhr von Salzsäure, an tetanischen Erscheinungen zu Grunde gehen. Vorläufig habe ich noch keine Anhaltspunkte für die

Toxicität einer einzelnen Aminosäure; doch will ich diese Sache noch weiter verfolgen.

Ich habe bereits erwähnt, dass der thierische Organismus scheinbar nicht im Stande ist jede N-haltige Substanz sich so nutzbar zu machen, dass dessen stickstoffhaltige Componente die eingeführten Säuren zu neutralisiren vermag.

In physiologischer Beziehung schien es mir wichtig, dass gerade nur niedere Spaltungsproducte des Eiweissmoleküls die Fähigkeit zu besitzen scheinen, einer sonst tödtlichen Säurevergiftung wirksam zu begegnen, während ähnlich gebaute Körper, wie zum Beispiel das Formamid oder das Acetamid, nicht im Stande sind, von den Zellen desamidirt zu werden.

Diese Verhältnisse sind um so interessanter, als sie eine Bestätigung in den Versuchen „in vitro" von Lang finden.

Für Untersuchungen, welche Körper durch Aufschliessung zu Ammoniak eine Säurevergiftung beheben können, steht noch ein weites Feld offen. Insbesondere, glaube ich, dürfte es von grossem Interesse sein, zu prüfen, ob sich Unterschiede zeigen zwischen den verschiedenen activen Aminosäuren. Ueberhaupt glaube ich auf diese Weise der Frage nach intermediären Stoffwechselproducten von Eiweisskörpern näher rücken zu können. Man könnte schliesslich auch daran denken, in der Säurevergiftung direct ein verlässliches Criterium zu besitzen, ob der eine oder der andere Körper ein Glied vom intermediären Eiweissstoffwechsel ist. Als ich daran ging, indifferente stickstoffhaltige Körper auszuwählen, von denen ich erhoffte, dass sie nicht geeignet wären vom Organismus zu Ammoniak abgebaut zu werden, notirte ich neben den Säureamiden auch den Harnstoff, und ich war nicht wenig erstaunt, als ich gerade in diesem Körper ein höchst wirksames Gegenmittel gegen Säuren erkannte, weswegen ich einen solchen Versuch hier anschliessen möchte:

Kaninchen XXVI. (Grünfutterkost.)

Datum	Harnmenge	Ges. N.	NH_3	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt
1. 6.	Die Harnmenge wurde stets auf 500 ccm ergänzt	1,151	0,0106	109	0,783	
2. 6.		1,176	0,0102	105	0,620	
3. 6.		0,9275	0,0071	130	0,480	
4. 6.		0,819	0,0054	147	0,548	Körpergewicht 2430 g,
5. 6.		1,674	0,023	73	1,067	bekommt in 3 Dosen 2,25 g HCl
6. 6.		3,689	0,233	16	2,016	ausserdem 3×3 g Harnstoff
7. 6.		2,797	0,200	13,9	1,978	
8. 6.		1,506	0,0563	27	1,126	
9. 6.		1,136	0,0097	127	0,967	
10. 6.		0,983	0,0091	108	0,837	

Vergleicht man die eingeführte Salzsäure mit dem ausgeschiedenen Ammoniak, so lässt sich berechnen, dass zur Neutralisation der verabreichten Säure 1,06 g Ammoniak erforderlich gewesen wäre. Nachdem nun in Wirklichkeit bloss 0,4602 g ausgeschieden wurden, so erscheinen 43,5 pCt. der Säure durch Ammoniak gedeckt. Bringt man sich die

Ammoniakzahlen bei den erwähnten Versuchen in Erinnerung, so muss man sagen, dass bei Harnstoffinjectionen eigentlich die günstigsten Bedingungen geschaffen würden, um einer Säurevergiftung wirksam zu begegnen. Ganz besonders soll noch hervorgehoben werden, dass ich bei Harnstoffinjectionen, im Gegensatz zu den Versuchen mit Aminosäuren, bei denen es mir niemals gelungen ist nach subcutanen Injectionen dieser Körper über die einfach tödtliche Dosis hinaus zu kommen, mehrmals bis fast auf die doppelte Säuremenge steigen konnte, was sich sonst nur noch bei Eiweisskost beobachten liess.

Dass der überlebenden Leber die Fähigkeit zukommen kann, Harnstoff in Ammoniak zu spalten, das hat zuerst Jakoby (14) in seiner bekannten Autolysenarbeit erwähnt; dass aber ein ähnlicher Process auch im lebenden Organismus eine Rolle spielen soll, dass ist bis jetzt nicht bekannt, ja im Gegentheil, auf Grund der Versuche Minkowski's (15) an entleberten Gänsen höchst unwahrscheinlich geblieben. Wenn man sich vergegenwärtigt, wie es immer schwierig ist, sich über die physiologischen Bedingungen der Harnstoffbildung im lebenden Organismus zu orientiren, zumal man das Ammoniak als die sichere Vorstufe des Harnstoffes anzunehmen geneigt ist, so glaube ich, diesem Versuche ein gewisses Interesse zusprechen zu müssen, da er in vieler Hinsicht geeignet sein könnte, manche Anschauungen über die Theorie der Harnstoffbildung überhaupt über Bord zu werfen. Ich glaube nämlich, dass dieser Versuch als eine weitere Stütze für die Annahme gelten könnte, dass der Harnstoff sich nach Art der Uramidosäuren leicht bildet, nachdem gerade diese Theorie am wenigsten auf die Anwesenheit von freiem Ammoniak angewiesen ist.

Ich habe schliesslich in weiteren Versuchen geprüft, ob die Bedingungen für die möglichst günstige Ausnützung von Glycocoll zu Ammoniak sich besser gestalten würden, wenn man diese Aminosäuren ohne Umgehung der Leber beibringt. Als ein hierzu geeigneter Weg schien mir zuerst die intraperitoneale Injection. Im Verlaufe der weiteren Versuche zeigte sich nun, dass man zu ganz gleichen Resultaten kommt, wenn man die betreffenden Körper einem Kaninchen per rectum einführt. Einen solchen Versuch tabellarisch vorzuführen, möchte ich nicht unterlassen.

Kaninchen XXXVII.

Datum	Harnmenge	Ges. N.	NH_3	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt
3. 4.	Die Harnmenge wurde stets auf 500 ccm ergänzt	1,1375	0,0102	111	0,278	
4. 4.		1,1605	0,0097	120	0,440	
5. 4.		1,1225	0,0099	125	0,528	Körpergewicht 2490 g
6. 4.		2,067	0,2011	10,2	2,076	tödtliche Dosis 2,25 g HCl
7. 4.		2,478	0,2395	10,4	2,367	15 g Glycocoll per rectum
8. 4.		1,838	0,0536	34,2	1,738	
9. 4.		1,72	0,0217	78	1,478	
10. 4.		1,378	0,0100	137	0,937	
11. 4.		1,283	0,0120	100,8	0,565	

Auf Grund der üblichen Berechnungen ergiebt sich, dass 75 pCt. der eingeführten Säuremenge durch Ammoniak neutralisirt wurden, und dass sich bei dieser Darreichung der Aminosäuren bedeutend günstigere Verhältnisse zeigen, als bei subcutaner Injection, wo wir höchstens 34 pCt. nachweisen konnten.

Wenn ich nun die in vorliegender Mittheilung erwähnten Versuche mit jenen, welche ich bereits in meiner ersten Arbeit dargelegt habe, in Kürze zusammenfasse, so weit sie mir geeignet erscheinen Licht in das Dunkel der Physiologie des Eiweissstoffwechsels zu werfen, so glaube ich vor allem noch einmal hervorheben zu müssen, dass der vermeintliche Unterschied im Stoffwechsel der Fleisch- und Pflanzenfresser nur ein scheinbarer ist, nachdem er nur von den Nahrungsverhältnissen abhängig zu sein scheint und somit auch am besten durch den Namen dieser Thiere — Pflanzen- und Fleischfresser — gekennzeichnet ist. Denn wenn man einem Kaninchen Eiweissnahrung beibringt, so sind eigentlich gleiche Bedingungen geschaffen, wie beim Hunde, der eingeführte Säure in hohem Maasse durch Ammoniak zu neutralisiren vermag; und umgekehrt finden wir, dass, wenn man einem Hunde seine Fleischkost entzieht, sein Stoffwechsel gegen eine Säureintoxication sich ähnlich insufficient erweist, wie das bis jetzt beim Kaninchen als Regel galt. Es verfügt scheinbar der Organismus, und zwar dürfte dies für Hund und Kaninchen gelten, nicht über Kräfte, sein eigenes Körpereiweiss rasch anzugreifen, sondern es stehen ihm, um Säuren zu neutralisiren, nur jene Stickstoffdepots zur Verfügung, welche mit der Nahrung in innigstem Zusammenhang zu bringen und wohl mit den Stoffwechselschlacken eins sein dürften. Wenn wir uns nun weiter vergegenwärtigen, dass nur in einem geregelten Eiweissstoffwechsel die Möglichkeit einer physiologischen Behebung der Säurevergiftung gelegen ist, so ist uns damit indirect Gelegenheit gegeben, einen Einblick in den intermediären Eiweissstoffwechsel zu gewinnen. Mit den gegenwärtigen Vorstellungen, dass die im Darme zerfallenen Eiweisstrümmer jenseits desselben sich wieder zusammenballen und jene Complexe wieder bilden, welche wir als Körpereiweiss anzusprechen gewohnt sind, scheinen unsere Versuche, denen zu Folge nur die Aminosäuren, nicht aber höhere Molecüle, wie Polypeptide, Peptone oder gar Eiweisskörper eine Säurevergiftung beheben können, in einem gewissen Widerspruch zu stehen. Aber auf diese doch nur wenigen Versuche hin schon weit ausgreifende Theorien aufzubauen, halte ich derzeit noch für verfrüht. Auch die weiteren Versuche, dass nämlich Glycocoll vom Darm aus verabreicht besser ausgewerthet wird, als bei subcutaner Zufuhr, sind geeignet, weitere Fragestellungen aufzurollen; zum mindestens scheinen die Resorptionsbedingungen von dieser Seite aus sich günstiger zu gestalten als von der Haut aus. Auch dürfte bei dieser Auffassung eine nicht zu unterschätzende Bedeutung der Leber zuzumessen sein, nachdem, wie ich bereits erwähnt habe, die Ammoniakwerthe bei rectaler Zufuhr und bei Injection in die Bauchhöhle dieselben waren. Der Befund, dass Harnstoff wieder zu Ammoniak zurückverwandelt werden kann, entspricht nicht den gegenwärtigen Vorstellungen und verdient deswegen besonders Interesse.

Sicher könnte man, wenn bei der Harnstoffzufuhr dieselben Bedingungen bestehen würden, wie bei der Eiweissfütterung, wo die meisten Procente von eingeführter Säure durch Ammoniak gedeckt werden können, sich vorstellen, dass das Wesentliche bei dem günstigen Einfluss der Eiweissfütterung die Harnstoffbildung selbst ist. Ich glaube deswegen, dass man von nun an mit der Möglichkeit einer Ammoniakbildung aus Harnstoff auch unter physiologischen Verhältnissen wird rechnen müssen. Ich beabsichtige, alle diese bis jetzt beschriebenen Versuche an grösseren pflanzenfressenden Thieren (Schafen) zu wiederholen, um meine Schlüsse, die in vielfacher Richtung aussichtsvoll erscheinen, zu noch bindenderen umgestalten zu können.

III.

Es hat bis jetzt gezeigt werden können, dass die sogen. „Säureimmunität" des thierischen Organismus mit der Eiweissernährung in innigem Zusammenhang zu stehen scheint. Nun ist aber mit der blossen Zufuhr von Substanzen noch lange nicht ein zweckmässiges Weiterbestehen des Zellstoffwechsels verbunden, sondern zu diesem Ziele muss die zugeführte Nahrung so beschaffen sein, dass sie von den Zellen auch aufgenommen und verarbeitet werden kann. Dieses sich zu Eigenmachen nennen wir Assimilation. Ganz abgesehen von der schon längst bekannten Thatsache, dass Eiweiss, subcutan verabreicht, giftig ist, betrachtet man die Durchwanderung des genossenen Eiweisspräparates durch den Magen-Darmkanal nicht nur als eine Zerkleinerungsvorrichtung, damit das Eiweiss diffundirbar gemacht wird, sondern man glaubt annehmen zu müssen, dass jenseits des Darmlumens die niederen N-haltigen Bruchstücke neuerdings zusammengeschweisst werden, und zwar in so einer Form, dass sie, frei von toxischen Eigenschaften, assimilirt werden können. Man vindicirt daher dem gesammten Magendarmepithel nicht nur die wichtige Eigenschaft, das Eiweiss zu zerkleinern, sondern vor Allem auch es assimilirbar zu machen. Die Voraussetzung, dass nur bereits arteigenes Eiweiss von den verschiedenen Zellen assimilirt werden kann, scheint in meinen Versuchen, denen zufolge parenterale Zufuhr irgend eines Eiweisskörpers nicht geeignet ist, eine solche Säureimmunität herbeizuführen, wie sie bei Eiweisskost besteht, eine weitere Bestätigung zu finden. Eine solche einseitige Einschränkung der Function der Zellen erscheint aber für die Oekonomie des Organismus doch recht unzweckmässig, und sind auch bereits genügend Anhaltspunkte vorhanden, diese scharfe Trennung zu beseitigen, so dass nicht nur den Darmzellen, sondern wahrscheinlich auch vielen anderen Zellen das Vermögen zukommen kann, körperfremdes Eiweiss assimilirbar zu machen. Die Frage, ob die verschiedenen Zellen eine solche Function, welche sonst nur den Darmepithelien zukommt, doch erlangen können, wurde in einer interessanten Arbeit aus der Kraus'schen Klinik von Friedemann und Isaac (16) besprochen; hierbei wurde besonders an einen gewissen Parallelismus zwischen Eiweissassimilation und Eiweissimmunität gedacht, und zwar so, dass in dem Maasse, als das betreffende Thier sich gegen eingeführtes Eiweiss immun zeigt, seine Organzellen auch die Fähigkeit erlangen

können, parenteral eingeführtes Eiweiss zu zerlegen. Auffälliger Weise zeigt sich nun ein gewisser Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern. Während nämlich der Hund, bei dem es übrigens nicht gelingt, durch Eiweissinjectionen Antikörperbildung zu erzeugen, im Stande ist, parenteral eingeführtes Eiweiss rasch abzubauen, was sich in Vermehrung des incoagulablen Stickstoffs zu erkennen giebt, gelingt es bei der Ziege nicht, selbst nach Injection grösserer Mengen artfremden Eiweisses den Stickstoffumsatz zu steigern. Ist dagegen ein solches Thier durch kleinere Injectionen derselben Eiweissart, soweit man aus der Präcipitinreaction zu schliessen vermag, immunisirt, so vermag es das subcutan einverleibte Eiweiss prompt zu zerlegen. Die Frage war nun, ist wirklich das Eiweiss, welches einerseits beim Hunde, anderseits bei der immunisirten Ziege gereicht wurde, ebenfalls so abgebaut worden, als wäre es verfüttert worden. Wenn es auch auf Grund der Erwägungen der beiden Autoren einleuchtete, dieser Annahme beizupflichten, so glaube ich auf Grund eigener Versuche für dieselbe Beweise vorbringen zu können.

Ich habe zwar bis jetzt nicht mit Ziegen gearbeitet, trotzdem glaube ich meine Versuche schon jetzt anführen zu müssen, weil sie mir nur zu eindeutig erscheinen. Ich ging von folgender Voraussetzung aus: Wird das Eiweiss bei einem immunisirten Thier in gleich günstiger Weise abgebaut, wie bei Verfütterung desselben, so muss eine tödtliche Säurevergiftung ebenso erfolglos verlaufen, wie ich es stets bei Eiweisskost zeigen konnte. Ein solches Thier (Kaninchen), das 5 mal mit Hühnereiweiss in der Menge von 5—10 ccm in 6 tägigen Intervallen injicirt wurde, kam am dritten Tage nach der letzten Injection in den Stoffwechselkäfig. Nachdem durch 3 Tage die Ammoniakausscheidung verfolgt wurde, bekam es 120 ccm Hühnereiweiss subcutan und ausserdem die für das Thier tödtliche Säuredosis. Ich lasse die gewonnenen Zahlen folgen.

Kaninchen XXXVII.

Datum	Harnmenge	Ges. N.	NH_3	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt
13. 5.	Die Harnmenge wurde stets auf 400 ccm ergänzt.	0,987	0,0096	102	0,66	
14. 5.		0,876	0,0091	99	0,487	
15. 5.		1,038	0,0094	110	0,677	Körpergewicht 2380 g
16. 5.		1,54	0,1510	10	1,48	tödtliche HCl-Dosis 2,16 g HCl
17. 5.		2,13	0,2905	7,5	2,08	120 ccm Hühnereiweiss = ca. 2 g N
18. 6.		1,93	0,185	10,4	1,54	
19. 5.		1,018	0,075	13,7	0,986	
20. 5.		0,983	0,0136	72,0	0,78	
21. 5.		Exitus				

Ganz abgesehen von den absoluten Ammoniakwerthen finden wir, dass von der eingeführten Salzsäure, die zur vollkommenen Neutralisation 1,02 g Ammoniak nothwendig gehabt hätte, 64,1 pCt. gedeckt erscheinen, dass sich also Verhältnisse finden, wie sie gleich günstig nur noch bei der Eiweissernährung selbst gefunden wurden. Denn dass dieses Thier nicht an der Säurevergiftung zu Grunde gegangen sein kann, das lehren

die Zahlen der Tabelle, und nimmt uns auch schon deshalb nicht Wunder, weil nur zu häufig bei hoch immunen Thieren plötzliche Todesfälle beobachtet werden können, deren Aetiologie noch vollkommen ungeklärt erscheint. Die drei Controlthiere, die sonst in gleicher Weise injicirt wurden und die gleichen Säuren- und Eiweissmengen bekamen, überstanden die tödtliche Dosis ebenso leicht, wie das Thier, welches eben im Stoffwechsel untersucht wurde. Zwei weitere Thiere, die ebenfalls gegen Hühnereiweiss immunisirt wurden, bekamen 6 Tage nach der letzten (5.) Injection statt Hühnereiweiss Gelatine neben der tödtlichen Säuredosis. Beide Thiere zeigten bereits $^3/_4$ Stunden nach der Darreichung der Säure Erscheinungen von Vergiftung und gingen ziemlich gleichzeitig $^1/_2$ Stunde später im typischen Säurecoma zu Grunde.

Noch zweier weiterer Versuche will ich Erwähnung thun; ich habe nämlich ausserdem noch geprüft, ob bei gegen Hühnereiweiss immunisirten Thieren nicht doch höhere Abbauproducte des Eiweisses schützend gegen eine Säurevergiftung aufkommen könnten. Als solche Abbauproducte wählte ich Glylcylglycin und Witte-Pepton. In beiden Fällen erfolgte eine typische Säurevergiftung. Versuche, ob bei Hunden im Hungerstoffwechsel und ohne vorherige Immunisirung subcutane Eiweisszufuhr auch schon im Stande ist, eine Säurevergiftung zu beheben, stehen noch aus, sollen jedoch demnächst in Angriff genommen werden.

Friedemann und Isaac haben in ihren Schlusssätzen noch die Frage berührt, ob wirklich der Hundeorganismus bezw. die immune Ziege das eingeführte artfremde Eiweiss energetisch verwerthet, d. h. ob es vollen Ersatz des bei den Lebensprocessen zu Grunde gehenden Eiweisses bietet. Die Beantwortung dieser Frage soll in einer weiteren Mittheilung erfolgen. Ich glaube nur, dass meine Versuche, so weit sie sich auf immunisirte Pflanzenfresser erstrecken, vollkommen geeignet erscheinen, diese Frage in positivem Sinne zu beantworten. Sowohl bei der Eiweissernährung des Hundes, als auch des Kaninchens werden Bedingungen im intermediären Stoffwechsel geschaffen, die eine Schädigung des Organismus gelegentlich einer Säurevergiftung nicht zulassen. Wenn sich nun bei unseren immunisirten Thieren in gleicher Weise günstige Verhältnisse gestalten, wie wir sie bei Thieren mit Eiweissernährung kennengelernt haben, so glaube ich dies als einen sicheren Beweis für eine regelrechte Assimilation des parenteral eingeführten, körperfremden Eiweisses auffassen zu müssen.

IV.

Wenn man ein Individuum mit Eiweiss ernährt, so scheidet es ungefähr so viel Stickstoff aus, als es mit der Nahrung eingeführt bekam. Schränkt man ein solches Individuum in seiner Eiweisskost ein, so kann es, sobald man die anderen Nahrungsstoffe erhöht, noch immer bei seinem Körpergewichte bleiben. Wenn man nun ein solches Individuum hungern lässt, so wird der Stickstoffumsatz immer geringer, weil es angeblich nur jenes Eiweiss zur Bestreitung seiner Bedürfnisse anzugreifen in der Lage ist, welches leicht zersetzt werden kann. Mit diesem leicht zersetzlichen Eiweiss meint man aber meist nur jene Eiweissform, welche

dem Organismus mit der Nahrung zugeführt wird. Während nun in einem Hungerzustande der Glycogengehalt sehr rasch aufgebraucht wird, und der Zellvorrath auch allmählich schwindet, entzieht sich die Hauptmasse des Körpereiweisses einer raschen Verbrennung. Man theilt auf Grund dieser den Thatsachen entsprechenden Ueberlegungen den gesammten Stickstoffvorrath des Organismus in zwei Eiweissklassen. Voit (17) hat das schwer zersetzliche Körpereiweiss als Organeiweiss, den leichter zersetzlichen Antheil als circulirendes Eiweiss bezeichnet. Das Organeiweiss, welches, gleichsam auf einer höheren Stufe stehend, nur für die höheren vitalen Functionen, wie vor Allem für die Erhaltung der Zellart, zu sorgen hat, wird wohl von dem alltäglichen Getriebe im Stoffwechsel kaum berührt. Seine Menge scheint stets auf einer gewissen gleichen Höhe zu bleiben, und dürfte es, ausser durch Functionserhöhung, kaum gelingen, dieses gleichsam lebende Eiweiss zu vermehren. Im gleichen Sinne müssen wir auch das ablehnende Verhalten des Organismus gegen jegliche Eiweissmast deuten, indem alles überschüssige Eiweiss, nachdem es zu Gunsten des Kraftstoffwechsels, zur Entwicklung von Wärme- und Bewegungseffecten, gedient hatte, zu Harnstoff herunter oxydirt und ausgeschieden wird. Bloss nach gewissen Schädigungen, wie solche namentlich in der menschlichen Pathologie viele Infectionskrankheiten vorstellen, können auch die fixen Eiweissbestände Schaden leiden, und glaube ich, dass die Reduction von Stickstoff nach solchen krankhaften Zuständen (zum mindesten muss man die Versuche Albu's (18) an Typhus- und Pneumonie - Reconvalescenten so auslegen) auf eine Rehabilitirung des Organeiweisses zu beziehen sein dürfte. Meine Versuche, dass der thierische Organismus zur Unschädlichmachung eventuell eingeführter Säuren nur so lange mit Ammoniakneutralisation antworten kann, als ein solches Thier sich bei Eiweisskost befindet, dass dagegen jene Thiere, welche nur über geringe Stickstoffmengen in Form des circulirenden Eiweisses verfügen, und selbst auf die Gefahr, zu Grunde zu gehen, zu ihren fixen Alkalien greifen müssen, obwohl noch genügend Eiweiss in den Organen aufgestapelt ist, beweisen neuerdings die Annahme einer Trennung der Eiweissdepots im Sinne Voit's. Man findet nun beim Hunde, dass er bei körperlicher Anstrengung grössere Mengen von Stickstoff ausscheidet, als im Zustande der Ruhe; folglich muss er auch mehr Eiweiss verbrennen. Wenn man sich nun veranlasst sehen sollte, diese Thatsache zu verallgemeinern, indem man sich sagen würde, Eiweiss ist beim Kraftstoffwechsel unbedingt nothwendig, so müsste man sich wieder fragen, ob ein Pflanzenfresser in dieser Hinsicht gegenüber einem Fleischfresser zurücksteht, nachdem er nur so wenig Eiweisskost zugeführt bekommt, oder ob er doch gelegentlich sein Organeiweiss angreifen muss. Durch die Versuche von Speck (19) konnte nun gezeigt werden, dass zwar der Eiweisszerfall wirklich die Quelle aller mechanischer Effecte sein kann, dass aber ebensogut Fett und Kohlehydrate Kraft und Wärme entwickeln können, und dass nur dann dem Eiweiss diese Aufgabe zufällt, wenn es in reichlichem Maasse dargeboten wird, wie z. B. beim Fleischfresser; jedenfalls aber wird bei der Kraftentwicklung Organeiweiss nicht angegriffen.

Nun giebt es aber eine grosse Reihe von pathologischen Zuständen, die sich zum Theil gleichsinnig experimentell nachahmen lassen, und bei denen wir gezwungen sind, anzunehmen, dass mehr Eiweiss zerfällt, als unter normalen Bedingungen unter den gleichen Ernährungsverhältnissen, vor Allem mehr, als bei gleich geringer Nahrungszufuhr. Das bekannteste Beispiel aus der menschlichen Pathologie, welches Anlass bot, an einen gesteigerten Gewebszerfall und daran zu denken, dass das organisirte, lebende Eiweiss Einbusse erleiden sollte, ist das Fieber. Während über eine eventuelle Steigerung des Kraft- und Wärmestoffwechsels noch getheilte Meinungen bestehen, herrscht über die vermehrte Harnstoffausscheidung im Fieber wohl kein Zweifel, besonders nachdem Huppert (20) zeigen konnte, dass der Eiweisszerfall bedeutend grösser ist, als der eines hungernden Menschen von ungefähr gleicher Grösse und Körperbeschaffenheit. Wiewohl über einige Details bezüglich der Stickstoffausscheidung im Anfang des Fiebers noch unsichere Angaben bestehen, müssen wir die Befunde, dass mit Nachlassen und Aufhören des Fiebers die höchsten Stickstoffausscheidungen erfolgen, als gesicherte Thatsachen hinnehmen. Es scheint beim Fieber eine mächtige Gewebszerstörung zu erfolgen; nur dass sich die Harnstoffausfuhr etwas verspätet. Naunyn (21), der zuerst darauf aufmerksam machte, deutet dies nicht so sehr als ein Zurückhalten von Stickstoff in den Geweben, meint aber, dass die durch das Fiebergift zerstörten Organtheile in den Gewebssäften liegen bleiben — gleichsam erst autolytisch zerfallen müssen — und, nachdem sie abgebaut worden sind, ausgeschieden werden können; seine andere, weniger gut fundirte Vorstellung geht dahin, dass die Ursache des verzögerten Ueberganges des zerstörten Eiweisses in seine Endproducte ein abnormer, eben nur dem Fieber eigenthümlicher Eiweissabbau sei.

Wenn man auch die Vorstellung haben muss, dass das eigentlich Ursächliche des gesteigerten Eiweisszerfalles beim Fieber nicht so sehr die Temperaturerhöhung ist, sondern der das Fieber auslösende Infect, so giebt es noch zwei weitere, dem Fieber verwandte Zustände, welche ebenfalls mit Zerstörung des Organeiweisses einhergehen, nämlich die Ueberhitzung und der Wärmestich. Wie der Fieberprocess zerstörend auf das lebende Eiweiss wirkt, ebenso wirken auch eine ganze Reihe von Giften, wie z. B. Phosphor und Arsenik. Der Vollständigkeit wegen sei noch erwähnt, dass ähnliche Beobachtungen auch beim Sauerstoffmangel und bei Wasserentziehung gemacht wurden, die sich aber betreffs des hohen Grades des Eiweisszerfalles durchaus nicht messen können mit jenen bei den genannten Vergiftungen und im Fieberprocess.

Ich habe mir nun die Frage vorgelegt, ob jenes unter pathologischen Zuständen im Organismus geopferte Organeiweiss betreffs seines Abbaues sich ebenso verhält, wie das als Nahrung eingeführte Eiweiss, und ob es beim Kaninchen in gleicher Weise einer Säurevergiftung wirksam begegnen kann. Es wurde nämlich, wie bereits erwähnt, von verschiedener Seite die Vermuthung laut, dass die Zerlegung des Organeiweisses im Fieber qualitativ in anderen Bahnen verläuft als die des genossenen. Insbesondere glaubte Krehl (22) in dem Auftreten von Albumosen im Harn fiebernder Thiere und Menschen Anhaltspunkte für diese Anschauung

gefunden zu haben; jedenfalls war der Gedanke naheliegend, die Säurevergiftung als Kriterium zu verwenden, ob preisgegebenes Organeiweiss ebenso abgebaut wird, wie mit der Nahrung zugeführtes. Nebenbei verfolgte ich noch eine andere Absicht. Bekanntlich wurde durch das Auffinden von Acetonkörpern im Harn Fiebernder der Gedanke wach, dass beim Fieber eine Säuerung des Organismus erfolgt. Dafür spräche allerdings der Umstand, dass diese Körper sich vorwiegend bei Infecten, die sich auf den Magendarmcanal localisiren, finden lassen, und dass bei dergleichen Zuständen die Nahrungszufuhr eine ungenügende ist. Ganz besonders aber sprechen die vermehrten Ammoniakwerthe und Kohlensäurebestimmungen des Blutes während des Fiebers zu Gunsten einer leichten Säurevergiftung im Verlaufe desselben. So könnte man glauben, dass, wenn der Organismus beim Fieber wirklich mit pathologischen Säuren überschwemmt wird, eine künstliche Säurevergiftung schlechter vertragen werden müsste.

Es ist nun aber eine ziemlich schwierige Sache, beim Kaninchen, denn vorläufig beschäftige ich mich bloss mit dieser Art von Pflanzenfressern, auf experimentellem Wege ein typisches Infectionsfieber zu erzeugen. Ich habe daher zuerst die hierhergehörigen Säureversuche an Thieren, die sich bei erhöhter Aussentemperatur befanden, und andererseits bei Fieberstichthieren unternommen. Zu diesem Zweck wurde ein kräftiges Kaninchen in einem auf 36,5° geheizten, gut ventilirbaren Thermostaten gehalten und nach Ueberstehung der Säurevergiftung wieder herausgenommen, und der Stoffwechsel in einem gewöhnlichen Käfig zu Ende geführt.

Kaninchen XIII. (Rübenkost.)

Datum	Harnmenge	Ges. N.	NH_3	$\frac{N}{NH}$	NaCl	Zugeführt
15. 5.	Wird stets auf 400 ccm ergänzt.	0,5975	0,0048	123	0,384	
16. 5.		0,8033	0,0076	106	0,597	
17. 5.		0,778	0,0094	82	0,847	Körpergewicht 2680 g; tödtliche Dosis 2,412 g HCl. Das Thier befindet sich am 17. 5., 8 Uhr früh im Thermostat. Am 18. 5., 8 Uhr früh, bekommt das Thier die erste Säuredosis, am 19. früh die letzte. 8 Stunden nachher kommt das Thier aus dem Thermostaten.
18. 5.		0,9442	0,134	7,3	1,83	
19. 5.		1,598	0,238	6,8	2,032	
20. 5.		1,323	0,047	9,0	1,538	
21. 5.		0,9846	0,0547	18,0	0,930	
22. 5.		0,422	0,0034	124	0,48	

Bei Gegenüberstellung der Ammoniakwerthe zeigt sich, dass von der erforderlich gewesenen Ammoniakmenge (1,138 g NH_3) nach Abzug der für 4 Tage berechneten Normalwerthe nur 0,4495 g NH_3 ausgeschieden wurden, somit nur 39,4 pCt. Wir sehen vor Allem, dass es bei 48stündigem Verweilen eines Kaninchens in einem auf 36,5° erhitzten Thermostaten zu ganz beträchtlicher Zerstörung des Organeiweisses kommen kann. Ferner sehen wir, dass dieses im Zerfall begriffene Organeiweiss zu Ammoniak abgebaut werden und weiter einer Säurevergiftung wirksam begegnen kann. Wenn auch nur 39,4 pCt. von der eingeführten Säure

neutralisirt wurden, so ist dieser Umstand dem verhältnissmässig geringen Eiweissabbau zuzuschreiben. Es ist sonach möglich, und das lehren mir zahlreiche Controlbestimmungen, die tödtlich wirksame Säuredosis unschädlich zu machen, wenn man das Thier zur Zeit der Vergiftung bei erhöhter Aussentemperatur belässt. Ursache ist sicherlich die Zerstörung von Organeiweiss, welches in seinem Abbau ebenso Ammoniak abspalten kann, wie genossenes Eiweiss.

Nicht so einfach gestalten sich die Verhältnisse beim künstlichen Fieber durch Einstich in das Corpus striatum nach Aronsohn und Sachs. Bei fast allen Kaninchen ist es mir gelungen, das Gehirn wirksam zu verletzen, und konnte ich in einem Falle nach einem solchen Einstich selbst mehrtägiges Fieber constatiren; doch gelang es mir nur ein einziges Mal, den Eiweissabbau so zu beeinflussen, dass ich das betreffende Thier durch eine Säurevergiftung durchbrachte.

Ebenso schlechte Erfahrungen machte ich, als ich versuchte, beim Kaninchen ein echtes Infectionsfieber zu erzeugen; ich habe sowohl mit Schweinerothlaufbacillen, ähnlich wie es in den Versuchen von May (23) geschehen ist, als auch mit Naganatrypanosomen versucht, Kaninchen in einen fieberhaften Zustand zu versetzen, doch sind die Temperaturausschläge stets so gering gewesen, dass ich die Ansicht von Kraus (24), es sei vielfach unmöglich, bei Thieren ein Fieber zu erzeugen, welches dem echten Fieber beim Menschen nur halbwegs gleichkommt, als eine richtige erkannte. Trotzdem glaube ich aber, dass das Organeiweiss, wenn es überhaupt zum Abbau gebracht werden kann, zu gleichen Endproducten umgewandelt wird, wie das genossene Eiweiss, und daher ebenso einer Säurevergiftung zu Hülfe kommen kann, wie die Trümmer der Eiweisskost.

Durch Gifte die fixen Eiweissdepots aufzurütteln und gleichsam den Organismus zu einem regeren Eiweissstoffwechsel zu zwingen, ist mir ebenfalls nicht gelungen. Weder durch Injectionen von Phosphor oder von Arsen kam ich zu eindeutigen Resultaten, indem es eigentlich nie gelang, den entsprechenden Mittelweg zu finden; denn wurde zu wenig Phosphor gereicht, so ging das Thier an Säurevergiftung zu Grunde, wurde mehr des Giftes injicirt, so trat wieder die Phosphorintoxication in den Vordergrund.

Wir sehen also, dass es ausser durch künstliche Ueberhitzung, in viel geringerem Grade durch den Fieberstich, durch andere Maassnahmen nicht gelingt, beim Kaninchen Organeiweiss zum Schwunde zu bringen. Wenn es auch nicht gelungen ist, mittelst der Säurevergiftung eventuelle Unterschiede im Eiweissabbau bei den einzelnen Fieberarten nachzuweisen, so glaubte ich doch auf diesen Weg aufmerksam machen zu sollen. Diese Frage in irgend einem Sinne entscheidend zu lösen, scheitert aber derzeit nur an der Unmöglichkeit, beim Kaninchen ein typisches Infectionsfieber zu erzeugen.

Wiewohl auf Grund der Ueberhitzungsversuche festgestellt wurde, dass mobilisirtes fixes Organeiweiss gleichfalls so abgebaut werden kann, dass eine sonst tödtliche Säuredosis unwirksam bleibt, möchte ich doch eine früher aufgestellte Behauptung etwas einschränken. Ich habe näm-

lich gefunden, dass bei mit Eiweiss immunisirten Thieren nach einer parenteralen Eiweissinjection ebenfalls so günstige Bedingungen geschaffen wurden, dass eine tödtliche Säurevergiftung ohne Wirkung blieb, dass man also geneigt sein musste anzunehmen, dass das eingeführte Eiweiss vom Organismus so rasch abgebaut wurde und dessen Trümmer der Säure entgegengestellt werden konnten. Nun haben aber Friedemann und Isaac nachgewiesen, dass nach einer Eiweissinjection verhältnissmässig mehr Stickstoff zur Ausscheidung gelangt, als dem eingeführten Eiweiss entsprechen würde. Man muss daher annehmen, dass subcutane Eiweissinjection bei Eiweissimmunthieren sicher auch die fixen Eiweissdepots zu schädigen in der Lage sein müsse. Von welcher Eiweisscomponente nun jene Ammoniakmengen abstammen, die sich mit der eingeführten Säure paarten, erscheint schwierig zu entscheiden, und soll vor der Hand dahingestellt bleiben.

V.

Sämmtliche hier dargelegten Untersuchungen wurden in der Absicht vorgenommen, das Wesen der Säurevergiftung nach Möglichkeit zu klären. Insbesonders war es mein Bestreben, den Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser in Bezug auf eine Säurevergiftung klarzulegen, um auf diesem Umwege zu versuchen, einiges Licht in das Dunkel der Pathologie des menschlichen Coma diabeticum bringen zu können. Ich glaube an Hand zahlreicher Beispiele gezeigt zu haben, dass das Wesentliche im vermeintlichen Unterschiede zwischen den beiden Thierklassen in der Art der Nahrung gelegen ist. Der Hund gilt bis jetzt immun gegen die Säurevergiftung, weil man sich vorstellte, dass er zu jeder Zeit aus seinem Organismus Ammoniak abzuspalten vermag, das die eingeführte Säure neutralisirt, dass dagegen das Kaninchen dieses Vermögen nur in sehr geringem Grade besitzt und daher bei einer Ueberschwemmung mit Säuren, um sie ad hoc unschädlich zu machen, zu den fixen Alkalien, besonders zu denen des Blutes greifen muss, so dass es, der Uebermittler der in den Zellen angehäuften Kohlensäure verlustig, an innerer Erstickung zu Grunde gehen muss. Ich habe nun zeigen können, dass Eiweissabbauproducte (Aminosäuren), die einem Kaninchen subcutan beigebracht werden, eine Säurevergiftung mildern können, und dass Eiweisskost eine Säurevergiftung sogar vollkommen beheben kann. So ergeben sich also gleiche Bedingungen wie beim Hunde, der vorausgesetztermaassen Eiweiskost bekommt. Nachdem nun die Eiweisskost als das eigentlich Ursächliche der Immunität gegen Säureintoxication erkannt wurde, gelang es, einerseits bei Einschränkung der Eiweisskost die Säureimmunität herabzusetzen und schliesslich bei Ausschluss der Zufuhr stickstoffhaltiger Substanzen die Säureimmunität überhaupt zu beheben, so dass unter diesen Umständen ein Hund gerade so im Coma zu Grunde geht, wie ein bei Pflanzenkost gehaltenes Kaninchen. Es wird daher der Hundeorganismus, wenn er nicht die entsprechende Nahrung bekommt, auch insufficient gegen Säureintoxication; und er kann dann durchaus nicht zu jeder Zeit in beliebiger Menge Ammoniak abspalten, als er gerade zufällig braucht. Kurzum er verhält sich dann

ebenso wie ein Pflanzenfresser, der ebenfalls nicht das fixe Eiweiss anzugreifen vermag und Ammoniak zur Deckung der im Organismus circulirenden Säuren nur von den letzten, momentan von der Nahrung abhängigen Stickstoffvorräthen hergeben kann. Die Säurevergiftung giebt uns somit eine ausgezeichnete Handhabe zur Entscheidung der Frage betreffs des fixen Organeiweisses und des labilen Eiweisses, nämlich des momentan aus der Nahrung stammenden Stickstoffdepots. Während nur aus Letzterem Ammoniak rasch verfügbar gemacht werden kann, erscheint das Organeiweiss für den Lebensprocess viel zu wichtig, so dass der Organismus, selbst auf die Gefahr seiner weiteren Existenz, lieber zu den Alkalibeständen greift, als zu den fixen Stickstofflagern. Wenn wir anderseits noch bedenken, dass auch im Hunger der Bestand des Organeiweisses nach Möglichkeit geschont wird, so erscheint uns jeder fieberhafte Process, bei welchem diese scheinbar so äusserst wichtigen Eiweisslager in grösserer Menge angegriffen werden, um so gefährlicher.

Schliesslich gestatte ich mir die Frage, was für einen Nutzen kann man aus diesen meinen Untersuchungen einerseits für das Verständniss der Pathologie des Coma diabeticum, anderseits vielleicht sogar für die Therapie desselben ziehen. Bevor ich auf einige mir wichtig erscheinende Ausblicke aufmerksam mache, möchte ich in Kürze einige Punkte berühren, welche Magnus-Levy (25) in seiner ausgezeichneten Arbeit über „die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum“ erörterte. Er bringt vor Allem auf Grund der Harnanalyse den Beweis, dass es zur Zeit des Coma diabeticum wirklich zu einer Säurevergiftung kommen kann, nachdem sich Oxybuttersäure in ausreichender Menge vorfindet. Bis dahin wurde dieser Körper als vorkommender Stoff beschrieben, ohne jedoch über dessen quantitative Bedeutung im Klaren zu sein. Erst als Magnus-Levy nachweisen konnte, dass bei einem 32 kg schweren 13jährigen Knaben 157 g Oxybuttersäure ausgeschieden wurden, d. h. 5 g dieser Säure pro Kilogramm des Individuums, war es überhaupt erst möglich, die Oxybuttersäure ursächlich mit einer Säurevergiftung in Zusammenhang zu bringen; denn 5 g davon entsprechen acidimetrisch ungefähr 1,75 g Salzsäure, also der für das Kaninchen doppelt tödtlichen Säuremenge. Gleich nach dieser Berechnung wirft Magnus-Levy die Frage auf, warum der Diabetiker, der sich ja sonst des Ammoniaks zur Abwehr der schädlichen Säurewirkung zu bedienen pflegt, auf der Höhe des Comas durch Aufbietung der entsprechenden Ammoniakmengen sich machtlos zeigt. Indem er sich nun weiter vorstellt, dass vielleicht die Stätten der Harnstoffbildung und Säurebildung nicht zusammenfallen, und nur ein Theil des Ammoniaks rechtzeitig an die Stellen hingelangt, an denen es an die Säuren gebunden werden soll, steht er auf dem Standpunkt, dass der Mensch über die Fähigkeit verfügt, unberechenbare Eiweissmengen abzuspalten. Nachdem nun gleichsam ein feinerer Mechanismus im intermediären Stickstoffabbau gestört erscheint, muss der Organismus, da zur Zeit des Coma die Säurebildung eher im Wachsen begriffen ist, seine Alkalidepots gefährden. Einfache Berechnungen, welche uns über die Alkalibestände orientiren, lehren uns, dass der Körper nicht viel fixes

Alkali auf die Dauer abgeben kann. Trotzdem besteht aber die Säureproduction, wie uns die zahlreichen Stoffwechseluntersuchungen an schweren Diabeteskranken zeigen, durch viele Monate hindurch fort. Dass der Körper, ohne fixe Alkalien zur Absättigung der Säuren aus seiner Oekonomie herzugeben, so lange noch frei von Säurevergiftungserscheinungen bestehen kann, das zwingt uns, an die Fähigkeit des Organismus, Ammoniak stets abspalten zu können, zu apelliren. Wenn es auch nicht für alle Fälle gestattet ist, Verhältnisse vom Experimentalthier auf den Menschen zu übertragen, so glaube ich doch, dass unsere Versuche in hohem Maasse geeignet sind, einige noch nicht ganz geklärte Vorstellungen über das Wesen des Coma diabeticum aufzudecken. Es ist eine Erfahrungsthatsache bei der Behandlung von Diabeteskranken, dass zu den gefährlichsten Complicationen im Verlaufe der Zuckerkrankheit Inappetenz, sowie damit einhergehende Verdauungsstörungen gehören, die nur zu häufig einem Coma vorauszugehen pflegen. Wenn wir uns nun erinnern, dass sich experimentell zeigen liess, dass jener Stickstoff, der bei einer Säurevergiftung als Ammoniak verwendet werden kann, unter normalen Umständen nur aus der Eiweissnahrung stammen kann, so glaube ich bei Uebertragung dieser Versuche auf die menschliche Pathologie des Diabetes sagen zu können, dass der grösste Theil des zur Neutralisation der Oxybuttersäure erforderlichen Ammoniaks aus der Eiweissnahrung stammen muss. Wenn daher durch irgend welche Complicationen die Zufuhr und Ausnützung von Nahrungseiweiss gestört ist, so ist auch die Möglichkeit einer reichlichen Ammoniakabspaltung unterbunden, nachdem ich mit meinen Versuchen zeigen konnte, dass unter normalen Umständen aus dem fixen Organeiweiss kein Ammoniak zur Absättigung von Säuren disponibel gemacht wird. Dass aber das Ammoniak doch vielleicht das einzige physiologiseh wirksame Alkali sein dürfte, dafür scheinen die Erfahrungen zu sprechen, dass ein Coma nur so lange ausbleibt, als Ammoniak verfügbar ist, und dass anderseits der Werth der Zufuhr von fixen Alkalien doch nur als sehr gering anzuschlagen ist. Diese Vorstellungen lassen sich vor der Hand allerdings nur in den Rahmen einer Hypothese einfügen, doch ist sie immerhin des Versuches werth, aus ihr therapeutische Consequenzen zu ziehen. Vor subcutaner Zufuhr von Aminosäuren möchte ich warnen, nachdem sich dieselben, experimentell in grösserer Menge beigebracht, einerseits als giftig erweisen und schliesslich zu kaum grösseren Ammoniakausscheidungen Anlass geben, als Harnstoff. In ihm sehe ich die ungünstigste Ammoniakverbindung, die aber trotzdem im Organismus (wenigstens beim Kaninchen) zu Ammoniak zurückverwandelt werden kann. Ich möchte daher vorschlagen, bei einem vorhandenem Coma, ganz abgesehen von einer möglichst geregelten Eiweisszufuhr, subcutan Harnstoff zu geben und daneben per os oder per rectum Aminosäuren. Derzeit kann ich nur von einem Vorschlage sprechen, nachdem mir der Zufall schon seit langem keine Gelegenheit bot, ein Coma zu beobachten.

Trotzdem glaube ich aber, dass wir unsere Erwartungen nicht zu hoch spannen dürfen, denn gerade die in letzter Zeit sich häufenden Notizen (z. B. Mohr [26]) über das Vorkommen von Aminosäuren im Harne

vor und während des Coma's lassen uns fürchten, dass die Zuckerkrankkeit im Sinne Ebstein's (27) als eine Erkrankung des gesammten Protoplasmas aufzufassen wäre, bei welcher der Organismus auch die Fähigkeit verliert, Aminosäuren weiter abzubauen; dann wäre natürlich die Zufuhr dieser Körper fruchtlos. Immerhin glaube ich, dass diese meine vorläufigen Notizen der Kenntnissnahme werth erscheinen, zumal unser therapeutisches Handeln beim Coma diabeticum noch fast vollkommen ohnmächtig erscheint —; und deswegen müssen alle möglichen Bemühungen, diesem Mangel unserer Kenntnisse zu begegnen, fortgesetzt werden.

Literatur.

1. Kraus, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 26. S. 186.
2. Forster, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 9. S. 297.
3. Bunge, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 10. S. 130.
4. Walter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 7. S. 148.
5. Hallervorden, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 12. S. 237.
6. Coranda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 12. S. 76.
7. Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 18. S. 35.
8. Minkowski, Mittheilungen aus der Königsberger med. Klinik. 1888. S. 174.
9. Limbeck, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 34. S. 419.
10. Winterberg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 25. S. 152.
11. Eppinger, Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 5.
12. Lang, Hofmeister's Beiträge. Bd. 5. S. 312.
13. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 35. S. 70.
14. Jakoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 30. S. 167.
15. Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 21. S. 41.
16. Isaac u. Friedemann, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. 1. Bd. S. 513.
17. Voit, Physiologie des Stoffwechsels. 1881. S. 300.
18. Albu, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. S. 250.
19. Speck, Ergebnisse der Physiologie. II. Jahrg. 1. Abth.
20. Huppert, Archiv der Heilkunde. Bd. 7. S. 10.
21. Naunyn, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 18. S. 49.
22. Krehl, Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 36, S. 437 u. Bd. 40, S. 430.
23. May, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 30. S. 1.
24. Kraus, in Noorden's Pathol. des Stoffwechsels. 1. Bd. S. 591.
25. Magnus-Levy, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 42. S. 149.
26. Mohr, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. Bd. 2. S. 665.
27. Ebstein, Handbuch der prakt. Med. 3. Bd. II. Theil. S. 658. 1901.

XLII.

Aus der Poliklinik für innere Krankheiten von Prof. H. Strauss-Berlin.

Zur Frage des osmotischen Druckes menschlicher Mageninhalte.

Von

Dr. M. Lehmann,
Assistent der Poliklinik.

Mittels der Kryoskopie ist die Frage der osmotischen Concentration des menschlichen Mageninhalts im letzten Jahrzehnt mehrfach untersucht und von verschiedenen Gesichtspunkten aus erforscht worden. Man hat die Veränderungen studirt, welche Lösungen von bestimmter molecularer Concentration nach einer gewissen Verweildauer im menschlichen Magen erfahren, und zwar in der Art, dass man die betreffenden Flüssigkeiten auf normalem Wege in den Magen einführte (Strauss und Roth, Pfeiffer und Sommer, Pfeiffer, Böniger) oder in der Art, dass man die betreffende Flüssigkeit durch eine Magenfistel in den Magen gebracht hat (Sommerfeld und Röder, v. Rzentowski). Ferner hat man das durch Ausheberung gewonnene nüchterne Secret des Magens (Strauss), den nach Scheinfütterung und nach Rectalernährung aus einer Fistel entnommenen Magensaft des speisefreien Magens (Umber) untersucht. Weiterhin ist die Gefrierpunktserniedrigung verschiedener Mageninhalte auf der Höhe der Verdauung studirt worden (Winter, Strauss, Justesen u. A.) und schliesslich sind diesbezüglich thierexperimentelle Untersuchungen mehrfach angestellt worden (Pfeiffer und Sommer, Pfeiffer, Bönniger, Otto, Bickel, Sasaki u. A.).

Es sind also, was allerdings nicht von allen Seiten genügend beachtet wurde, die Bedingungen, unter welchen der osmotische Druck des Magens bisher untersucht wurde, recht verschiedenartig gewesen. Deshalb ist es auch kein Wunder, dass für Diejenigen, welche die Unterschiede in den verschiedenen Versuchsanordnungen nicht genügend berücksichtigt haben, zunächst auffallende Differenzen in den Befunden der einzelnen Autoren zu Tage getreten sind. Dass aber auch bei gleicher Versuchsanordnung gewisse Differenzen vorkommen, ist für Denjenigen, welcher die Functionszustände des menschlichen Magens genauer zu beurtheilen weiss, nicht wunderbar, denn es sind auch auf diesem wie

auf anderen Gebieten der Magenfunction bei Gesunden und noch mehr bei Kranken gewisse Schwankungen und Unterschiede in den Befunden a priori zu erwarten.

Ueberblickt man die bisherigen Befunde am Menschen, so ist — wie Strauss schon früher mit Nachdruck hervorgehoben hat — der Einfluss von Krankheiten auf die osmotische Concentration des menschlichen Mageninhalts nicht in ausreichender Weise berücksichtigt worden und es war bisher Strauss der einzige, der an mehreren Stellen systematische Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Krankheitszustände des menschlichen Magens auf die osmotische Concentration des Mageninhalts mitgetheilt hat.

In der letzten Arbeit von Strauss über diesen Gegenstand (Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 57, H. 1 u. 2) ergaben sich einige neue Gesichtspunkte für die Beurtheilung des osmotischen Drucks des menschlichen Mageninhalts, speciell in Rücksicht auf den Antheil der die Gefrierpunktserniedrigung bedingenden Chloride und chlorfreien Substanzen, so dass es der Mühe werth schien, diese specielle Frage noch an einem grösseren Material weiter zu verfolgen.

Aus diesem Grunde habe ich bei 43 Patienten aus dem Krankenmaterial der Poliklinik des Herrn Prof. Strauss diesbezügliche Untersuchungen angestellt.

Als Ausgangsmaterial wurde der Mageninhalt gewählt, der nach Probefrühstück auf der Höhe der Verdauung gewonnen war, einerseits deshalb, weil das Probefrühstück das für die Functionsprüfung allgemein übliche Material geworden ist, andererseits deshalb, weil die hiermit erlangten Befunde sich unschwer mit den von Strauss festgestellten vergleichen liessen.

Die von mir ausgeführten Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Punkte:

I. Die osmotische Concentration.
II. Den Chlorgehalt (auf Kochsalz berechnet).
III. Den chlorfreien Rest der Gefrierpunktserniedrigung.
IV. Den procentualen Antheil dieses Restes an der Gesammtgefrierpunktserniedrigung.

In der Mehrzahl der Fälle wurde auch die Pepsinbestimmung nach Mett ausgeführt, und zwar ohne die Modification von Nirenstein und Schiff. Die Untersuchung erfolgte in der Form, wie sie Strauss in der Deutschen Klinik beschrieben hat, zur Messung der Mett-Röhrchen wurde ein einfacher Zollstab (Mikrometerleere) verwandt, wie ihn Prof. Strauss schon seit Jahren für diesen Zweck benutzt (siehe Tabelle).

Wenn man das gesammte hier mitgetheilte Material überschaut und von einzelnen Ausnahmen absieht, so ergiebt sich aus den angestellten Untersuchungen Folgendes:

I. Bezüglich der Gefrierpunktserniedrigung:

Dieselbe war in denjenigen Fällen, in welchen gröbere Störungen fehlten, meist unter $-0{,}50^{\circ}$. Der Mageninhalt ist also in Ueberein-

Name	Diagnose	Gesammt-Acidität	Freie HCl	Gefrierpunkts-Erniedrigung °C.	NaCl-Procent-Gehalt	Δ des Chlorfreien Restes	In Procenten	Pepsin nach Mett mm	Milchsäure
Dr. K.	Chron. Perityphlitis	66	42	0,47	0,72	0,03	6,4		
Brockmann .	Chron. Obstip., Hyperac.	114	76	0,43	0,70	0,03	6,9		
Schnöcker . .	Aliment. Hypersekret.	64	48	0,47	0,66	0,07	14,8	7	
Krohl . . .	Ulcus	62	22	0,40	0,56	0,06	15,0	8	
Richmann . .	Hyperacid.	70	52	0,33	0,47	0,05	15,1	19	
Bockenhagen .	Phthisis pulm., aliment. Hyp.	62	38	0,33	0,46	0,05	15,1		
Harms . . .	Ulcus. Hyperacid.	106	80	0,53	0,72	0,09	16,9	8	
Ewald . . .	Aliment. Hypersekret.	60	40	0,44	0,52	0,09	17.3	6	
Faustmann .	Ulcus ventr.	88	78	0,52	0,70	0,10	18,4	6	
Vogt . . .	Gastritis acida	48	+	0,54	0,73	0,10	18,5	8	
Hanitsch . .	do.	90	64	0,54	0,72	0,10	18,6	8	
Lepach . . .	Cholelithiasis	62	32	0,45	0,60	0,09	20,0	5	
Fabels . . .	Gastritis acida	62	42	0.35	0,46	0,07	20,0		
Peter . . .	Hyperacidität	114	96	0,55	0,72	0,12	21,8	2	
Kolokowski .	Chron. Obstipat.	68	32	0,49	0,54	0,11	22,4		
Maag . . .	Muskelschwäche des Magens	58	34	0.51	0,64	0,12	23,5	6	
Arpe . . .	Gastritis acida	72	46	0,51	0,64	0,12	23,5	7	
Randolf . .	do.	52	32	0,42	0,51	0,11	26,2	7	
Schmechel .	Hyperacidität	111	91	0,56	0,68	0,15	26,8		
Wonneberg .	Aliment. Hypersekret.	42	12	0,33	0,42	0,08	27,0	7	
Diebel . . .	Chron. Obstip.	66	46	0,40	0,48	0,11	27,5	8	
Kunnecke . .	Hern. Epigastr.	48	26	0,38	0,43	0,12	27,9		
Bockenhagen .	Phthis. pulm.	58	30	0,43	0,50	0,12	27,9		
Trauf . . .	Ulcus	34	18	0,25	0,29	0,07	28,0	6	
Wilke . . .	Gastritis acida	53	40	0,42	0,48	0,13	30,9	7	
Kunecke . .	Hern. Epigastr.	62	30	0,42	0,47	0,13	30,9	8	
Fabels . . .	Gastritis acida	56	38	0,31	0.35	0,10	32,2	7	
Ziegenhorn .	Neurasth.	40	18	0,40	0,45	0,13	32.5		
Köpping . .	Gastritis acida	62	40	0.48	0,54	0,16	33,3	8	
Hesper . . .	Chron. Obstipat.	60	32	0,43	0,46	0,15	34.9		
Kolokowski .	do.	60	28	0,42	0,45	0,15	35,7		
Klisch . . .	Gastritis acida	28	12	0,39	0,40	0,15	38,4	8	
Hesper . . .	Chron. Obstipat.	58	26	0,45	0,46	0,17	39,5		
Kunnecke . .	Hern. Epigastr.	62	20	0,59	0,57	0,24	40,7	11	
Stanley . .	Chron. Obstipat.	52	30	0,43	0,40	0,19	44,1	7	
Fabels . . .	Gastrit. acid.	48	20	0,56	0,51	0,25	44,6	5	
Ott	Ulcus	12	—	0.43	0,33	0,23	53,5		
Jankowski . .	do.	46	38	0,57	0,42	0,31	54,4		
S. Lokomotivf.	Carc. ventr.	30	0	0,62	0,46	0,34	54,8	2	+
Simoleit . .	Ulcus ventr.	52	28	0,54	0,38	0,31	57,4		
Nickel . . .	Achylie	8	0	0,36	0,24	0,22	61,0	2	
Prestel . . .	Carc. ventr.	96	0	0,62	0.38	0,39	62,9	2	+
Schewski . .	Subacid. Gastr.	24	0	0,48	0,29	0,30	66,0		

stimmung mit den früheren, von mehreren Seiten bestrittenen, Angaben von **Strauss** und **Róth** auf der Höhe der Verdauung bluthypotonisch.[1])

Wenn die osmotische Concentration (D) höher war als — 0,50°, handelte es sich meistens um deutliche pathologische Zustände und zwar

---

1) Dies hat auch **Sasaki** für das vom **Gesammtmagen** des Hundes abgeschiedene speichelfreie Secret, das für diese Frage wichtiger ist als das Secret des nach **Pawlow** künstlich hergestellten kleinen Magenblindsacks, neuerdings nachgewiesen.

entweder um Hyperchlorhydrie oder um ausgeprägte Subacidität. Die höchsten Werthe für D fanden sich gleichfalls in Uebereinstimmung mit den früheren Angaben von Strauss bei Vorhandensein von Milchsäure.

Die hier ausgesprochenen Sätze gelten allerdings nur in der hier gewählten Fassung; es sind auch Fälle von Subacidität — freilich ohne Vorhandensein von Milchsäure — nicht ganz selten zur Beobachtung gelangt, bei welchen der Werth für D unter — 0,50° lag.

II. Bezüglich des Chlorgehalts:

Derselbe schwankte innerhalb weiter Grenzen, war aber nie höher als 0,72 pCt. und nie niedriger als 0,24 pCt., er lag meist zwischen 0,4 und 0,6 pCt. Es sind also — worauf auch schon Strauss wiederholt hinwies — nie chlorfreie Mageninhalte und nie solche zur Beobachtung gelangt, in welchen der Kochsalzgehalt höher war, als man ihn im Blute antreffen kann.

Die hohen Werthe für den Chlorgehalt — über 0,7 pCt. — fanden sich bei ausgeprägten Fällen von Hyperchlorhydrie, die niedrigen — unter 0,4 pCt. — besonders — doch kamen auch hier Ausnahmen vor — bei stärkerer Subacidität.

III. Die Werthe für den chlorfreien Rest der Gefrierpunktserniedrigung

zeigten erhebliche Differenzen. Der Minimalwerth war — 0,03°, der Maximalwerth — 0,39°. Die niedrigen Werthe unter — 0,1° fanden sich meist bei Fällen von Hyperacidität, alimentärer Hypersecretion und Ulcus ventriculi, die höheren Werthe über 0,3° fast nur bei subaciden Zuständen insbesondere bei Vorhandensein von Milchsäure.

IV. Bezüglich des Procentgehalts des chlorfreien Restes

ergaben die hier mitgetheilten Untersuchungen, dass sich die niedrigen Werthe (bis 15 pCt.) besonders bei Hyperaciden fanden, während es sich bei den hohen Werthen (über 40 pCt.) entweder um normales Verhalten oder um Verminderung resp. gänzliches Fehlen der freien Salzsäure handelte. In den Fällen, in denen der chlorfreie Rest über 60 pCt. betrug, fehlte stets die freie Salzsäure.

Nach dem Ergebniss dieser Untersuchungen muss man also — ich hebe dies mit Rücksicht auf einige Discussionen der letzten Zeit als besonders wichtig hervor — bei hohen Werthen für D zwei Gruppen unterscheiden, erstens eine solche, bei welcher die hohen Werthe durch eine sehr starke Salzsäureabscheidung bedingt sind und zweitens eine solche, bei welcher die höhere molekulare Concentration durch grössere Mengen gelöster chlorfreier Moleküle hervorgebracht wird. Sieht man von Ausnahmen ab, so kann man im Allgemeinen sagen, dass sich die erstere Gruppe vorzugsweise aus Fällen von Hyperacidität, die letztere aus Fällen von Subacidität rekrutirt. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle mit abnorm hohen Werthen für D entstammte jedenfalls pathologischen Mägen.

Zwischen dem Pepsingehalt und den hier discutirten Eigenschaften bestimmter Mageninhalte liessen sich keine deutlichen Beziehungen feststellen.

Herrn Prof. Strauss für die Anregung zu diesen Untersuchungen sowie für die stets freundliche Unterstützung hierbei verbindlichsten Dank auszusprechen, ist mir eine angenehme Pflicht.

Literatur.

Róth u. Strauss, Mechanismus der Resorption und Secretion im menschlichen Magen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37. 1899.

Pfeiffer u. Sommer, Ueber die Resorption wässeriger Salzlösungen aus dem menschlichen Magen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 63. 1900.

Strauss, Verhandl. des 18. Congresses für innere Medicin. 1900.

Strauss, Untersuchungen über die Resorption und den Stoffwechsel bei „Apepsia gastrica“ mit besonderer Berücksichtigung der perniciösen Anämie. Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. 61. 1900.

Justesen, Ueber den Einfluss verschiedener Nahrung auf die Salzsäuresecretion und den osmotischen Druck im normalen menschlichen Magen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. Heft 5 u. 6.

Pfeiffer, Ueber die Resorption wässeriger Salzlösungen aus dem menschlichen Magen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 48. 1902.

Bönniger, Ueber die Resorption im Magen und die sogenannte Verdünnungssecretion. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 1. 1903.

v. Rzentkowski, Untersuchungen über das Verhalten von Salzlösungen im menschlichen Magen. Ebenda. Bd. 60. 1904.

Sommerfeld u. Röder, Ueber das physikalische Verhalten von Lösungen im menschlichen Magen. Berliner klin. Wochenschrift. No. 50. 1904.

Strauss, Ueber den osmotischen Druck menschlicher Mageninhalte und seine Beziehungen zum Kochsalzgehalt. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 57. Heft 1 u. 2. 1905.

Umber, Die Magensaftsecretion des (gastrotomirten) Menschen bei Scheinfütterung und Rectalernährnng. Berliner klin. Wochenschrift. No. 3. 1905.

Bickel, Experimentelle Untersuchung über den Magensaft. Ebenda. No. 3. 1905.

Otto, Ueber das Verhalten der Salzlösungen im Magen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 53. 1905.

Sasaki, Experimentelle Untersuchungen über den osmotischen Druck des reinen Magensaftes unter verschiedenen Bedingungen. Berliner klin. Wochenschrift. No. 40. 1905.

XLIII.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiol. Chemie der Universität Rostock.

Zur Kenntniss des amerikanischen Wurmsamenöles.

Von

Privatdocent Dr. **H. Brüning.**

(Hierzu Tafel XII.)

Für die Behandlung der Ascaridiasis erfreut sich bei den Aerzten ausser einigen weniger häufig angewandten Mitteln, wie Calomel, Rheum, Jalapa, besonders der Zittwersamen (Flores Cinae) und dessen wirksames Princip, das Santonin, grosser Beliebtheit und wird in vielen Fällen mit günstigem Erfolge angewandt. Doch fehlt es auch nicht an Beispielen, wo die Entozoen auf die Darreichung von Santonin in entsprechender Menge nicht reagiren und wo, wie neuerdings wiederum durch Bodenstein (Wien. med. Presse, 1906, S. 409) bestätigt wird, durch das genannte Mittel schon in geringer Dosis und bei der üblichen Verordnungsweise als Santonintabletten schädliche Nebenwirkungen, wie Gelbsehen, allgemeine Abgeschlagenheit, Benommenheit des Sensoriums, Erbrechen, Krämpfe u. dgl. bei den Patienten ausgelöst werden.

Aus diesen Gründen muss es eigentlich befremdend erscheinen, dass ein Ascaridenmittel, welches in Amerika tagtäglich mit bestem Erfolge von den Aerzten verordnet wird, bei uns in Deutschland so gut wie unbekannt geblieben ist. Das Präparat ist das amerikanische Wurmsamenöl (Oil of Americain Wormseed) und wird aus Chenopodium anthelminthicum Gray, einer Varietät von Chenopodium ambrosioides Linné gewonnen.

Litteraturangaben.

Die über das Mittel in der deutschen Litteratur vorliegenden Berichte sind ausserordentlich spärlich. Immerhin gelang es mir aber bei Gelegenheit historischer Studien aus dem Gebiete der Kinderheilkunde, deren ausführliche Publication an anderer Stelle erfolgen soll, einige Angaben ausfindig zu machen, welche beweisen, dass die in Rede stehende Drogue bei der Behandlung Wurmkranker, und dass ihre Stammart auch bei Chorea (ob bei der reflectorisch durch Wurmreiz bedingten, ist nicht zu eruiren) erfolgreich angewandt worden ist.

So schreibt Fleisch (C. B. Fleisch, Handbuch über die Krankheiten der Kinder und über die medicinisch-physische Erziehung derselben bis zu den Jahren der Mannbarkeit. Leipzig 1807. Bd. III. S. 127):

Chenopodium anthelminthicum (anthelminthischer Gänsefuss), ein in Pensylvanien perennirendes Gewächs von durchdringendem und graveolentem Geruch und aromatischem Geschmack, soll nach Chalmers in Amerika, sonderlich gegen die Rundwürmer, häufig gebraucht werden;

und in Bd. IV. S. 460 etc.: Ueber Chenopodium ambrosioides Linné (Mexikanisches Traubenkraut): Mit dieser gewürzhaften Pflanze stellte von Plenk die ersten Versuche im Veitstanz an, welche nach Wunsch ausfielen. Es werden 5 Fälle angeführt, in welchen die Krankheit vollkommen geheilt wurde, ohnerachtet sie vorher durch Monate und Jahre allen übrigen bekannten Nervenmitteln widerstanden hatte. Ebenso gut war der Erfolg in 5 anderen Fällen. Mick, damals Primärarzt im allgemeinen Wiener Krankenhause, versuchte ebenfalls die Heilkräfte dieser Pflanze, und seine Erfahrungen sind mit denen von Plenk ganz übereinstimmend. Die Zeit der Cur ist verschieden, in den meisten Fällen erfolgte die Heilung zwischen 3 Wochen und so viel Monaten. Bei Mick erfolgte die Heilung einmal binnen 10 Tagen, ein anderes Mal verzog sie sich bis zum 6. Monat. Man kann dieses Mittel in Pulverform zu einem Scrupel zwei bis dreimal täglich und im Aufguss reichen; gekocht darf es wegen seiner gewürzhaften Theile nicht werden. Die gewöhnliche Gabe des Aufgusses ist 2 Quent zu 10 Unzen Colatur Morgens und Abends zu einer Tasse voll oder alle 2 Stunden 2 Esslöffel voll gegeben. Nach und nach wird die Gabe bis zu einem Loth und darüber vermehrt. Plenk versetzte es gern mit Pfeffermünzwasser und Mick verband dasselbe einmal sehr vortheihaft mit Chinarinde. Von dem anhaltenden Gebrauch dieses Mittels auch in den stärksten Gaben hat Plenk keine bemerkbare Wirkung auf den Körper ausser einer etwas verstärkten Hautausdünstung wahrgenommen. Auch kann man eine Tinctur von diesem Mittel mit gutem Weingeist bereiten lassen, dasselbe auch als Theespecies brauchen. Hufeland und Borries sind gleichfalls Lobredner dieses Mittels, die es mit Lentin als sehr wirksam in Nervenkrankheiten empfehlen.“

Im Jahre 1833 wird das Präparat von Meissner (Forschungen des 19. Jahrhunderts im Gebiete der Geburtshülfe, Frauenzimmer- und Kinderkrankheiten. Leipzig) erwähnt. Dieser Autor hebt hervor, dass Sandrock in einem Falle von Veitstanz erfolgreich Flores Zinci in Verbindung mit Stechapfelextract und Chenopodium Mexicanum gegeben habe, und dass Schneider den Veitstanz in mehreren Fällen zur Heilung brachte, indem er ausser Pillen aus Asa foetida, Valeriana u. A. einen Thee aus Herba Chenopodii ambrosioidis, Baldrian und Chamillen trinken liess; auch soll Plenk und Frank das Ch. ambrosioides rühmen;

ihm selbst that das Präparat in beruhigender Emulsion mit einem Zusatz von Asa foetida gute Dienste.

Weiterhin schreibt Knebusch (Taschenbuch bewährter Heilmethoden und Heilformeln für Frauen- und Kinderkrankheiten, Erlangen 1860), dass Green berichte, in Amerika werde statt Cina allgemein Chenopodium anthelminthicum gegen Spulwürmer verordnet. Auch er hat das Mittel angewandt und empfiehlt folgendes Recept:

Rp. Ol. Chenopodii anthelmint. gtt. X.
Sir. simpl. 30,0.
MDS. Umgeschüttelt Morgens 3 Kaffeelöffel voll in Zwischenräumen von einer Stunde und dann ein Abführmittel zu geben.

Ausführliche Angaben über die in Rede stehende Pflanze und das aus ihr gewonnene Präparat bringen die amerikanischen Lehrbücher der Botanik und Arzneimittellehre. Nach Wood, Remington und Sadtler (Wood, H. C., Remington, J. P. and Sadtler, S. P., The dispensatory of the Unit. States of America, 1889, p. 2 and 410) ist die Chenopodium anthelminthicum benannte Pflanze abgebildet bei Wildenow in seinen Species Plantarum, ferner von Barton in Medic. Botany II, Tafel 183 und endlich bei Bentley und Treamen, Tafel 216. Sie ist eine in den Vereinigten Staaten einheimische perennirende Pflanze von krautigem Wuchs und erreicht eine Höhe von 2 bis 5 Fuss. Die Blätter sind alternirend und zerstreut sitzend, oblong-lancettlich, an beiden Enden verschmälert; sie tragen hervorspringende Gefässbündel und haben eine gelblich-grüne Farbe, wie u. a. aus einer von Millspaugh (Ch. F. Millspaugh, American Medicinal Plants) stammenden Beschreibung nebst Abbildung hervorgeht. An ihrer Unterfläche sind sie gesprenkelt. Eine eingehende mikroskopische Untersuchung dieser Blätter ist von H. Paschkis geliefert worden (Wien. med. Jahrb., 1888, S. 195).

Die Blüthen von Chenopodium antelminthicum Gray sind sehr zahlreich, klein, von derselben Farbe, wie die Blätter. Die Species von Chenopodium, welche gewöhnlich als Wormseed und als „Jerusalemeiche" bezeichnet wird, wächst fast in allen Theilen der Vereinigten Staaten, besonders reichlich in den Südstaaten. Man findet sie in der Nachbarschaft von Gebüschen, an Scheunen, in den Strassen der Dörfer und auf offenem Terrain um grössere Städte herum; sie blüht von Juni bis September; die Samen reifen den ganzen Herbst hindurch. Die Pflanze hat einen strengen, eigenartigen, aromatischen Geruch, den sie auch nach dem Trocknen beibehält. Alle Theile sind gelegentlich in der Medicin verwandt worden; officinell ist nur die Frucht, die im Monat October eingesammelt werden soll. Man hat die Pflanze auch, seitdem sie offinell ist, in beträchtlichem Massstabe künstlich gezogen, so namentlich in Maryland, 20 Meilen nördlich von Baltimore. Die Destillation des Oeles aus den Früchten dieser Culturexemplare geht in der ersten Hälfte des September vor sich und wird gleich in der Nähe der Felder, wo sie wächst, ausgeführt.

Zur Destillation können übrigens auch die anderen Theile der Pflanze mit verwandt werden. Die Pflanze liefert 1,5—2 pCt. Oel. So,

wie man den Wurmsamen in den Apotheken und Drogerieen vorfindet, bildet er Körnchen, die nicht grösser sind, als der Kopf einer Stecknadel; dieselben sind unregelmässig rundlich, sehr leicht, haben eine grün-gelbliche oder braune Farbe, schmecken bitter, etwas aromatisch und stechend und besitzen in hohem Masse den eigenartigen Geruch der Pflanze. Man kann von diesem Samen durch Reiben in der Hand eine Kapsel entfernen, welche den eigentlichen Samen einschliesst. Dieser ist an der Oberfläche schwärzlich. Die Früchte enthalten das schon erwähnte ätherische Oel, von welchem die medicinischen Eigenschaften der Droge abhängen und welches ihnen durch Destillation entzogen werden kann.

Was die medicinischen Eigenschaften der Pflanze anbelangt, so ist der Wurmsamen eins der wirksamsten einheimischen Anthelminthica und besonders geeignet zur Vertreibung von Rundwürmern bei Kindern. Man giebt das Mittel vor dem Frühstück und vor dem Schlafengehen ein, 3—4 Tage hintereinander und dann eine Gabe Calomel oder ein anderes, rasch wirkendes Abführmittel. Falls die Würmer darnach nicht abgehen, wird die Kur wiederholt. Man thut gut, die Samen vor der Darreichung zu pulverisiren und mit Syrup daraus eine Latwerge zu machen. Die Dosis für die Kinder von 2—3 Jahren beträgt 1,3 bis 2,6 g.

Das ätherische Oel wird noch häufiger gegeben, als die Droge selbst, obwohl sein auffallender Geruch und sein starker Geschmack die Einverleibung bei den Kindern sehr erschwert. Die Dosis für ein Kind beträgt 5—10 Tropfen, d. h. 0,3—0,6 ccm! und wird zweckmässig mit Zuckerpulver gemischt oder als Emulsion verabreicht.

Ein Esslöffel (15 ccm!) des ausgepressten Saftes der Blätter oder ein Weinglas voll (60 ccm!) der Abkochung (hergestellt durch Kochen von 30 g frischer Pflanze mit einer Pinte Milch) mit oder ohne Zusatz von Orangenschalen oder anderen aromatischen Stoffen wird manchmal von der Volksmedicin statt der vorhin erwähnten Darreichungsformen angewandt.

Die Frucht der Stammart (Chenopodium ambrosioides), welche in den mittleren Staaten der Union vorherrscht, wird, wie man sagt, mit der Varietät verwechselt und ebenso wie diese gebraucht als Anthelminthicum; namentlich geschieht dies in Brasilien, wo das Mittel auch gegen Brustkrämpfe (Herba Sancta Maria) verwandt wird. Der Geruch der Stammart ist ein wenig verschieden von dem der Abart. Die letztere ist in Europa benutzt worden bei nervösen Affecten und besonders bei Chorea. Eine Tasse voll des Infuses Morgens und Abends soll mit grossem Erfolge verabreicht worden sein.

Eine zweite Verwandte unserer Pflanze, Chenopodium Botrys, auch „Jerusalemeiche" genannt, ist ebenfalls in den Vereinigten Staaten einheimisch und besitzt ebenfalls wurmwidrige Eigenschaften. Sie soll in Frankreich mit Vortheil bei Lungenkatarrh und Asthma verwandt werden.

Noch eine Species erwähnen Stillé und Maisch (A. Stillé and J. M. Maisch, The National Dispensatory. 1879. p. 386) als Chenopodium Bonus Henricus Linné („der gute Heinrich"), eine Pflanze,

welche, in Europa einheimisch, in Amerika eingeführt wird. Von ihrer Wirksamkeit weiss man nichts.

Weiterhin wird als Varietät von denselben Autoren Chenopodium album, „der weisse Gänsefuss", angeführt, welcher schleimig-salzig schmecken soll.

Die Verordnung des amerikanischen Wurmsamens gegen Würmer ist der Negermedicin der Südstaaten entnommen, wo die ganze Pflanze und der ausgepresste Saft seit alter Zeit hierzu verwandt wurde.

Nach Remington (J. P. Remington, The practice of Pharmacy. 1894. p. 896) enthält die Frucht von Chenopodium ambrosioides L. und ihrer Varietät Ch. anthelminthicum Gray ein flüchtiges Oel, eine geringe Menge Harz und Bitterstoffe; ihre wirksamen Bestandtheile lösen sich leicht in Alkohol und Aether; das specifische Gewicht des ätherischen Oeles, welches neutral reagirt, beträgt 0,970; das Oel enthält ausser einem terpenartigen Körper von der Formel $C_{10} H_6$ einen O-haltigen Bestandtheil, dessen Structur $C_{10} H_{16} O$ ist. Seine Verwendung als Anthelminthicum geschieht meist in Form einer Olivenölemulsion.

Ausser den angeführten Literaturstellen findet sich nur noch eine kurze Notiz jüngeren Datums von Kobert über das in Rede stehende Präparat. Kobert (Ueber die Rolle der ätherischen Oele in einigen wichtigen Gruppen der Pharmakotherapie. Zeitschr. für Krankenpflege) 1904. No. 3 u. 4) schreibt nämlich: „In den Vereinigten Staaten und in Brasilien wird ein Wurmsamenöl nicht ohne Erfolg angewandt, welches aus Chenopodium ambrosioides Linné (Jesuitenthee) Ch. anthelminthicum und Ch. suffroticosum gewonnen wird; in den Vereinigten Staaten ist das dort als Wormseedoil bezeichnete Chenopodiumöl in die Pharmakopie aufgenommen" und fügt hinzu: „Die Bestandtheile dieses Oeles verdienten chemische und pharmakologische Prüfung".

Die Ergebnisse dieser Prüfung, welche ich auf Anregung und mit bereitwilligster Unterstützung von Herrn Prof. Kobert im hiesigen pharmakologischen Institut vorgenommen habe, bilden den Gegenstand der folgenden Abhandlung. Das Wormseedoil, von der Firma Schimmel u. Co. in Miltitz bei Leipzig in dankenswerther Weise zur Verfügung gestellt, wurde zunächst in seiner Wirkung auf Kaltblüter (Frösche und Fische) verfolgt; das Oel wurde zu diesem Zwecke entweder rein oder als 2 proc. bezw. 5 proc. Emulsion benutzt.

A. Versuche an Fröschen.

1. Versuch. Ein Frosch (R. esculenta) von 80 g Gewicht erhält von einer 5 proc. Wormseedöl-Emulsion 1 ccm, d. h. 0,05 Oil of Wormseed pur. in den dorsalen Lymphsack; nach 15 Minuten beginnende, nach 45 Minuten totale Lähmung, so dass das Thier in Rückenlage verharrt. Kein Excitationsstadium vorhergegangen. Elektrische Reize vom Rückenmark und Nerven aus geben kräftige Zuckungen. Herz schlägt bei Eröffnung des Thorax regel- und gleichmässig.

2., 3. und 4. Versuch. Am 9. 8. 05 früh 10 Uhr erhalten 3 Frösche von 30, 35 und 30 g Körpergewicht 1 ccm (0,05 Wormseedöl), $^1/_2$ ccm (0,025 Wormseedöl) und $^1/_4$ ccm (0,0125 Wormseedöl) 3 proc. Emulsion in den dorsalen Lymphsack und werden unter Glasglocken gebracht. No. 2 und 3 sind schon nach einigen Minuten,

No. 4 nach 10 Minuten völlig gelähmt, so dass sie in Rückenlage verharren. Auf elektrische Reize reagiren alle drei wie bei Versuch 1; Thier No. 4 erholt sich schnell, aber nur vorübergehend; es verendet ebenso wie 2 und 3.

Ergebniss der bisherigen Versuche: 0,43 g Wormseedöl oder rund 0,5 g pro Kilogramm Frosch bedingen schon nach 10 Minuten Lähmung der Thiere und genügen, um ihren Tod herbeizuführen.

5., 6. und 7. Versuch. Am 10. 8. 05 wird 3 Fröschen von 60, 55 und 55 g Gewicht 1 (0,02), 1/2 (0,01) und) 1/4 ccm (0,005 Wormseedöl) einer 2 proc. Emulsion mittels Pravaz'scher Spritze in den dorsalen Lymphsack injicirt. Thier No. 5 ist nach 10 Minuten narkotisirt und verharrt in Rückenlage; nur hin und wieder eine zuckende Bewegung der Extremitäten. Frosch No. 6 nach 20 Minuten gelähmt, nach 2 1/2 Stunden tot. Thier No. 6 nach 20 Minuten noch munter, dasselbe nach 2 1/2 Stunden. Nach 20 Stunden ist das Thier vollkommen gelähmt, aber das Herz schlägt noch, und die Reflexerregbarkeit gegenüber dem faradischen Strom ist erhalten.

8. Versuch. Frosch, 52 g schwer, 1 ccm 2 proc. Wormseedöl-Emulsion (0,02 g reines Oel) in dorsalen Lymphsack injicirt; nach 1 Stunde schläfrig, träge; verharrt zeitweise in Rückenlage; nach 2 Stunden völlige Narkose. Nach 5 Stunden todt.

Resultat der Versuche am Frosch bei Injection des Wormseedöles in den dorsalen Lymphsack:

1. Etwa 0,2 bis 0,4 g reines Wormseedöl pro Kilogramm Frosch wirken spätestens nach 5 Stunden tödlich.
2. Rund 0,1 g reines Wormseedöl pro Kilogramm Frosch bewirken noch völlige Lähmung des Thieres.

9. und 10. Versuch. 2 Frösche von 55 und 50 g Gewicht werden unter zwei Glasglocken gebracht, nachdem in diese mit 10 bezw. 25 Tropfen Wormseedöl getränkte Wattebäusche hineingehangen worden sind. Frosch No. 9 ist nach 1/2 Stunde gelähmt, das Herz pulsirt und die Nerven sind noch erregbar. Thier No. 10 ist nach 12 Stunden todt, d. h. also, auch bei Inhalation der Wormseedoildämpfe durch Frösche genügen relativ kleine Mengen, um in kurzer Zeit völlige centrale Lähmung der Thiere herbeizuführen.

B. Versuche an Fischen.

Zu weiteren Versuchen an Kaltblütern dienten Fische und zwar Bartsche und Pliethen (Perca fluviatilis, Lenciscus).

11. Versuch. 15. 12. 05. Nachmittags 5 3/4 Uhr wird ein Exemplar von Perca fluviatilis eingesetzt in einen Wasserbehälter, welcher 2 l Wasser und 10 ccm einer 5 proc. Wormseedöl-Emulsion enthält, d. h. also in eine Lösung 1 : 4000. Schon nach 1/4 Stunde ist der Fisch vollständig narkotisirt, erholt sich jedoch nach kurzer Zeit, in frisches Wasser übertragen.

12. Versuch. In eine Mischung von 1 : 2000 kommt ein junger Barsch; nach 5 Minuten völlige Narkose und Verharren in Rückenlage. In frisches Wasser übertragen schnelle Erholung.

13. Versuch. Wiederum in einer Lösung von 1:4000 bei einem Lenciscus nach 15 Minuten Narkose und bald darauf in frischem Wasser Erholung.

14. Versuch. Ein Lenciscus wird in eine Lösung 1 : 8000 hineingebracht (10 ccm 5 proc. Wormseedöl-Emulsion auf 4 l Wasser!); nach 1 Stunde deutlich gelähmt; nach 12 Stunden todt.

15. Versuch. In einer Lösung 1 : 12500 wird am 17. 12. 05 ein junger Batsch nach 1 Stunde narkotisirt, so dass er in Rückenlage verharrt. Auch hier erholt sich das Thier bald, nachdem es in frisches Wasser übertragen.

16. Versuch. In einer Lösung von 1 : 25000 (10 ccm 2 proc. Wormseedöl-Emulsion auf 5 l Wasser!) wird ein hineingebrachter Lenciscus betäubt, so dass er nicht mehr ordentlich sich fortbewegen kann. Das Thier bleibt aber unter Luftzufuhr am Leben, obwohl es über Nacht in der Flüssigkeit belassen wird.

Das Resultat der Versuche an Fischen würde also zu lauten haben: Noch in Verdünnung von 1 : 12 500 bewirkt das Wormseedöl völlige Narkose; in Verdünnung von 1 : 25000 tritt zwar eine Betäubung der Thiere ein, aber dieselben bleiben am Leben; bei 1 : 8000 tritt der Tod ein.

Nach Abschluss der Thierversuche mit Kaltblütern galt es, auch an Warmblütern die Wirkungen des Oeles bei verschiedenartiger Application zu studiren. Es wurden Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde und Hühner zu diesen Experimenten benutzt.

C. Versuche an Meerschweinchen.

17. Versuch. 11. 8. 05. Früh 10¼ Uhr wird einem 800 g wiegenden Meerschweinchen ½ ccm reines Wormseedöl unter die Rückenhaut gespritzt. Nach 10 Minuten liegt das Thier völlig gelähmt da und verendet nach einigen schnappenden Athemzügen.

Section: Bei Eröffnung der Bauchhöhle intensiver Geruch nach dem Wormseedöl; auf der Lunge einzelne punktförmige Ekchymosen. Magenschleimhaut blass. Galle nicht blutig, sondern hell gelbgrün, nach dem Oele riechend. Nieren ohne Besonderheiten. Der trübe Urin intensiv nach dem Oele riechend; er reducirt Fehling'sche Lösung weder sofort noch nach Kochen mit verdünnter HCl und Zusatz von NaOH + Fehling'scher Lösung.

18. Versuch. Am 14. 8. 05 erhält ein 65 g schweres Meerschweinchen ¼ ccm reines Wormseedöl unter die Rückenhaut. Das Thier bleibt munter.

19. Versuch. Dasselbe Thier erhält 0,35 ccm Oel subcutan; Anfangs keine Krankheitserscheinungen. Nach 24 Stunden geht das Thier ein. Die inneren Organe bieten nichts Besonderes; das Blut nach dem Oele riechend.

20. Versuch. 7. 11. 05 früh ½11 Uhr wird ein 105 g wiegendes Meerschweinchen unter eine Glasglocke gebracht, in welche ein mit 50 Tropfen Wormseedöl getränkter Wattetampon hineingehängt worden ist. Nach 3 Stunden wird die Menge des Oeles erneuert. Nach 4 und auch nach 24 Stunden ist das Thier munter.

Die Versuche an Meerschweinchen haben also ergeben, dass auf dem Inhalationswege kaum eine Beeinflussung der Versuchsthiere zu erzielen ist, dass aber bei subcutaner Anwendung des Wormseedöles eine Menge von 0,6 pro Kilogramm genügt, um nach kurzer Zeit das Thier zu tödten und dass bei etwa 0,4 ccm pro Kilogramm die tödtliche Dosis beginnt (Versuch 18 und 19).

D. Versuche an Hühnern.

Zu den Versuchen 21, 22 und 23 dienten Hühner, und zwar wurde ihnen das Wormseedöl in Gelatinekapseln per os beigebracht.

21. Versuch. Am 2. 11. 05 früh $9^3/_4$ Uhr erhält ein mittelschweres Haushuhn 2 ccm reines Wormseedöl in Gelatinekapseln. 5 Stunden später taumelt das Thier hin und her, und kann sich kaum noch auf den Beinen halten. Beim Versuche, zu gehen, fällt es stets auf die linke Seite. Es stirbt nach 9 Stunden unter heftigen Zuckungen.

Section: Kropf enthält etwa die Hälfte des Oeles unresorbirt; Schleimhaut des Kropfes, sowie des Vormagens absolut reizlos, blass. Magen normal. Im Verlauf des Dünndarmes 2—3 Stellen mit stärkerer Hyperämie und eine, wo sich ein kleiner Blutaustritt befindet. Die übrigen Organe, auch die Leber, ohne Besonderheiten.

22. Versuch. Am 7. 11. 05 erhält ein gelbes Haushuhn, 1000 g schwer, 1 ccm Wormseedöl in 2 Gelatinekapseln. Schon nach 3 Stunden ist das Thier schläfrig; nach 4 Stunden kann es nicht mehr stehen. Am nächsten Tage ist das Thier todt.

Bei der Section ergiebt sich: Im Kropf u. A. ein Rest des Oeles; Geruch nach diesem. Schleimhaut ohne Befund; benachbartes Gewebe ödematös; Oesophagus, Vormagen und Magen ohne Befund. Im Dünndarm, besonders in der Gegend der Flexura hepatica Schleimhaut injicirt und mit grösseren Blutaustritten durchsetzt, geschwollen; weiter abwärts noch einzelne punktförmige Hämorrhagien. Dickdarmschleimhaut blass und glatt.

Urin: enthält viel harnsaures Na, aber keinerlei Formelemente.

23. Versuch. Am 10. 11. 05 erhält ein 750 g schweres buntes Haushuhn 0,5 ccm Wormseedöl per os. Nach 3 Stunden ist das Thier sichtlich krank und schläfrig; es taumelt und kann sich nicht auf den Beinen halten; nach 8 Stunden liegt es auf der Seite und vermag trotz vieler Versuche nicht mehr aufzustehen. Nach 9 Stunden ist das Thier todt.

Section: Kropfinhalt riecht intensiv nach dem Oel; umliegendes Gewebe stark ödematös durchtränkt, sulzig, nach Oel riechend. Die inneren Organe ohne Besonderheiten.

Das Resultat der mit reinem Wormseedöl per os an Hühnern angestellten Fütterungsversuche lässt sich also folgendermaassen formuliren: Es genügen bereits 0,5 ccm des Oeles pro Kilogramm Gewicht, um nach einigen Stunden völlige Lähmung und Narkose und nach längerer Zeit den Tod der Thiere herbeizuführen. Dabei erzielt die Obduction ausser unresorbirten Oelresten im Kropf und ödematöser Infiltration der Umgebung nur bei stärkeren Gaben kleine Blutaustritte und fleckenweise Hyperämien im Dünndarm; die übrigen Organe bieten nichts Pathologisches dar.

E. Versuche an Hunden.

Zu den folgenden Versuchen dienten mehrere Hunde, und zwar erhalten die Thiere das in Rede stehende Oel subcutan, um eine acute Intoxication herbeizuführen.

24. Versuch. Einem mittelgrossen, gelblich-weissen, 8 kg schweren Hunde werden am 28. 10. 05 3 ccm reines Wormseedöl unter die Rückenhaut applicirt. Nach 18 Stunden beginnende Mattigkeit; nach 24 Stunden tonische Krämpfe und bald darauf Exitus.

Section: Im Magen reichlich galliger Inhalt. Auf der Höhe der Falten starke Hyperämie und am Ausgange des Magens eine kleine Blutung in der Schleimhaut. Oberes Dünndarmdrittel ausserordentlich reichlich mit tief dunkler, brauner Galle erfüllt. Alles Uebrige normal. Harnblase leer. Gallenblase übermässig stark gefüllt mit rothgelber Galle.

Spectroskopisch sieht man den ersten Streifen des Oxyhämoglobins sehr deutlich; vom zweiten an ist das Spectrum, da die Galle sehr dunkel, ausgelöscht. Chemisch lässt sich etwas Besonderes nicht nachweisen.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe bot folgenden Befund:

Leber: Zahlreiche Herde mit massenhaft dunklem, feinem Pigment, wohl aus Hämosiderin bestehend; strotzende Füllung der Capillaren.

Niere: In den Sammelröhren keine Cylinder; im Labyrinth in einzelnen Canälchen cylinderartige Gebilde, welche theils rothe Blutkörperchen einschliessen, theils auch als Salzmassen angesprochen werden können.

25. Versuch. Am 2. 11. 05 erhält ein $9^1/_2$ kg schwerer schwarzer Spitzhund 2 ccm Wormseedöl unter die Rückenhaut. Das Thier verendet nach 26 Stunden unter Athemlähmung. Die Athmung war schon nach 12 Stunden verlangsamt, unregelmässig, 8—10 pro Minute, auffallend tief und abwechselnd, oberflächlich.

Section: Auf den Lungen einige subpleurale Blutungen; kein Lungenödem. Herz rechts prall gefüllt, links mässig zusammengezogen. Im Magen, auf der Höhe der Falten, eine grosse Anzahl kleiner, theils frischer, theils 1—2 Tage alter Blutaustritte und Hyperämien. Im Dünndarm das Duodenum hyperämisch; in dem folgenden Theil fleckweise Hyperämie und an ganz wenigen Stellen Blutaustritte in die Schleimhaut. Das unterste Dünndarmdrittel mit Galle sehr reichlich gefüllt; die Darmwandung ohne Veränderungen. Die Blase enthält ein Quantum Harn von hellgelber Farbe, in welchem sich reichliche Cylinder, und zwar körnige und einzelne epitheliale, nachweisen lassen; desgleichen eine Spur Eiweiss, kein Blut. Die Leber macht nicht den Eindruck, als ob es sich um Veränderungen handeln könnte. Niere: einzelne Verkalkungen der Marksubstanz. An den Injectionsstellen noch reichlich Oel. Der Harn besitzt keinen Oelgeruch. Gallenblase mässig gefüllt mit schwarz-grünlicher, zäher Galle.

Beim Hunde wirken also 0,2 ccm reines Wormseedöl pro Kilogramm Gewicht unter die Haut gebracht in ca. 24 Stunden tödtlich; der Tod tritt unter den Erscheinungen der Athemlähmung nach vorhergegangenen schwachen Convulsionen ein. Pathologisch-anatomisch findet man ausser fleckenweisen Hyperämien und Blutungen im Magen und Dünndarm eine abnorm reichliche Gallensecretion, sowie eine Spur Albumen nebst Formelementen im Urin.

F. Versuche an Kaninchen.

Die letzten noch zu besprechenden Thierversuche wurden an Kaninchen angestellt und das Wormseedöl den Thieren subcutan oder auch per os beigebracht.

26. Versuch. Am 7. 11. 05 früh 11 Uhr erhält ein 1500 g schweres weisses Kaninchen 1 ccm Wormseedöl in Gelatinekapseln per os. Dabei platzt eine der Kapseln und wird herausgewürgt, ihr Inhalt jedoch verschluckt. Nach $^1/_2$ Stunde Schnauben und schaumige Secretion aus dem Munde. Nach 4 Stunden und auch nach 24 Stunden sitzt das Thier, ohne Besonderheiten zu zeigen, im Käfig.

27. Versuch. Dasselbe Thier erhält am nächstfolgenden Tage 2 ccm Wormseedöl per os; auch jetzt bleibt es ausser Speichelfluss gesund, frisst gut und zeigt keinerlei Krankheitssymptome. Der entleerte Urin ist eiweissfrei, enthält viel harnsaure Salze, keine Cylinder. Die Zimmerluft riecht intensiv nach dem Oel, der Urin nicht.

28. Versuch. 1 Kaninchen von 1400 g Gewicht erhält 1 ccm Wormseedöl unter die Rückenhaut. Nach $1^1/_4$ Stunde beginnt das Thier zu schlafen. Nach 2 Stunden fällt es auf die Seite und kann sich nicht mehr erheben. Nach 5 Stunden liegt es wie tot da, und man erkennt nur am Heben und Senken des Thorax, dass es noch lebt. Nach $6^1/_2$ Stunde ist der Zustand derselbe geblieben. Die Athmung ist kurz und stossend, oberflächlich. Dabei schreit das Thier hin und wieder laut auf und versucht, durch Anziehen der Hinterbeine im Zimmer herumzuspringen. Bald darauf verendet das Thier, indem es die Vorderbeine mehrmals von sich streckt und die Hinterbeine an den Leib anlegt.

29. Versuch. Am 13. 11. 05 erhält ein 1350 g schweres, weisses Kaninchen 0,5 ccm Wormseedöl unter die Rückenhaut. Schon nach 4 Stunden ist das Thier krank; es speichelt viel, taumelt und fällt zur Seite.

14. 11. 05. Thier hat etwas gefressen, aber es ist sichtlich schwer krank.

15. 11. 05. Athmung beschleunigt, tief; kauende und knirschende Bewegungen der Kiefer. Umfallen und Taumeln. Nahrung verweigert. Abends liegt das Thier wie todt.

16. 11. 05. Früh ist das Thier sehr matt, erheblich abgemagert und kauert in der Ecke des Käfigs.

Urin: viel harnsaure und phosphorsaure Salze, ganz vereinzelte Leukocyten und Epithelien, keine Cylinder.

17. 11. 05. Exitus in der letzten Nacht.

Die Section ergiebt keine makroskopischen Organveränderungen. Die Gallenblase ist reichlich gefüllt, die Galle ohne Besonderheiten. Im Harn: im Bodensalz sehr reichliche Blasenepithelien, die wohl cadaverös; keine Cylinder, wohl aber Leukocyten. Kein Zucker; HNO_3-Probe negativ, dito Essigsäure-Ferrocyankaliumprobe. Mit Pikrinsäure reichlicher Niederschlag.

Die mikroskopische Untersuchung von Leber und Niere ergiebt keine Besonderheiten.

Bei dem nunmehr zu besprechenden

30. Versuch handelte es sich darum, einem Kaninchen kleinere Gaben des Wormseedöles häufiger beizubringen, um eine chronische Vergiftung zu erzielen. Zu dem Versuche diente ein 2400 g schweres grauweisses Thier und der Versuch verläuft, wie folgt:

14. 12. 05. 0,3 Wormseedöl subcutan.

16. 12. 05. 0,2 Wormseedöl subcutan.

Urin riecht ganz schwach nach dem Oele.

17. 12. 05. Thier krank, geringe Fresslust.

18. 12. 05. Thier hat sich erholt. 0,4 Wormseedöl.

19. 12. 05. Urin trübe, gelblich, schwacher Oelgeruch; massenhaft krümeliges Sediment, einzelne Epithelien, kein Eiweiss, keine Cylinder.

20. 12. 05. 0,4 O. W.

11. 1. 06. 0,2 O. W. subcutan; an den alten Injectionsstellen Infiltrate und borkige Stellen der Haut.

16. 1. 06. 0,2 O. W.

18. 1. 06. 0,3 O. W.

19. 1. 06. Etwas schläfrig, frisst weniger.

22. 1. 06. 0,3 ccm. Urin: trübe, specifisches Gewicht 1012, Spur Eiweiss. Bei Kochen mit KOH graue, an der Oberfläche schwimmende Gerinnsel. Im Sediment vereinzelte Leukocyten, keine Cylinder.

26. 1. 06. 0,2; Urin riecht wenig nach dem Oel.

3. 2. 06. 0,2.

5. 2. 06. 0,5.

6. 2. 06. Früh ist das Thier todt, nachdem es am Tage vorher noch leidlich gut gefressen.

Section: Sehr erheblich abgemagertes Thier, Gewicht noch 1590 g (— 810!). Spur Geruch nach dem Oel am ganzen Körper. Magen prall gefüllt. In der Fundushälfte finden sich zerstreut zahlreiche Herde von punktförmigen Blutaustritten. Eine grössere Anzahl von oberen Dünndarmschlingen ist gefüllt mit gelblichem, flüssigem Speisebrei. Dickdarm mit harten Kothballen gefüllt. Nieren makroskopisch durchaus normal, ebenso die Leber. Galle grünlich, ohne Besonderheiten. Lungen nicht pneumonisch. Im rechten und linken Herzen grosse Gerinnsel; Herzmusculatur schlaff, keine Ekchymosen. In der Haut, in der Nähe der Injectionsstellen, Oedem und weissliche Massen, keine Blutungen.

Die inneren Organe bieten bei der mikroskopischen Untersuchung keine Besonderheiten.

Bei Kaninchen bewirkt demnach das Wormseedöl in grösseren Gaben (1,5 ccm pro Kilogramm) per os einverleibt nur heftige Speichelsecretion; bei subcutaner Application genügen ca. 0,3 ccm pro Kilogramm Thier, um nach 4 Tagen den Tod herbeizuführen. Der Tod tritt nach vorhergegangener Narkose und Lähmung des Athemcentrums ein; weder bei der acuten, noch bei der chronischen Form der Intoxication sind ausser kleinen Hämorrhagien der Magen-Darmschleimhaut nennenswerthe Veränderungen der inneren Organe zu erkennen.

Zusammenfassend ist also über die bisher besprochenen Thierexperimente Folgendes zu sagen:

1. Bei Fröschen genügt ca. 0,5 ccm Wormseedöl pro Kilogramm, um nach kurzer Zeit den Tod herbeizuführen, während bei ca. 0,1 ccm reinen Oeles nur vorübergehende Lähmung der Thiere eintritt derart, dass Rückenmark und Nerven auf faradische Reize dauernd prompt reagiren und völlige Erholung folgt. Kurarewirkung tritt auch bei grossen Dosen nicht ein.
2. Bei Fischen genügt bereits eine Concentration von 1 : 25 000, um deutliche narkotische Erscheinungen herbeizuführen, während noch bei 1 : 8000 binnen 12 Stunden der Tod eintritt.
3. Meerschweinchen reagiren auf grössere Gaben des Oeles bei Inhalation nicht, bei subcutaner Einverleibung genügen 0,6 ccm pro Kilogramm, um baldigen Tod herbeizuführen.
4. Hühner mit Wormseedöl per os behandelt, verenden nach vorhergegangenem Narkosenstadium bei etwa 0,5 ccm Oel pro Kilogramm Körpergewicht.
5. Bei Hunden wirken 0,2 ccm reines Oel pro Kilogramm subcutan binnen 24 Stunden tödtlich durch Lähmung des Athemcentrums.
6. Kaninchen bleiben durch grössere intrabuccale Oelgaben fast unbeeinflusst; bei subcutaner Einverleibung

genügen ca. 0,3 ccm reines Oel pro Kilogramm, um binnen 4 Tagen den Tod herbeizuführen.

7. Bei den Warmblütern bewirkt das Wormseedöl bei einmaliger Einverleibung in genügender Quantität Hyperämien und kleine Blutaustritte der Magen- und Dünndarmschleimhaut, ferner reichlichen Gallenfluss und bisweilen geringe Albuminurie; auch bei chronischer Intoxication finden sich Blutaustritte in der Magenschleimhaut. Dazu kommen Infiltrate und Oedem in der Umgebung der Injectionsstellen. Mikroskopisch bieten Nieren und Leber bei mehrmaliger nicht tödtlicher Dosis keine Veränderungen, während bei einmaliger zu Tode führender Gabe beim Hunde Pigmentherde in der Leber und cylindroide Gebilde in den gewundenen Harnkanälchen der Niere nachgewiesen werden konnten.

Nach Glycuronsäure wurde im Harn mehrfach gesucht, da viele ätherische Oele in Form gepaarter Glycuronsäuren den Organismus verlassen. Bei den hier in Betracht kommenden doch relativ kleinen Mengen von Oel gelang der exacte Nachweis einer gepaarten Glycuronsäure im Harn jedoch nicht.

Nach den im Vorigen ausführlicher mitgetheilten Thierexperimenten war es von Wichtigkeit, das Wormseedöl auch nach anderer Richtung hin zu prüfen, und darum wurde des Weiteren das Verhalten des Oeles zu Blut verschiedener Thierspecies in spectroskopischer Hinsicht genauer verfolgt. Diese Prüfung erfolgte nach der von Jürss angegebenen Methode, die in der von ihm veröffentlichten Arbeit „Beiträge zur Kenntniss der Wirkung einiger als Volksabortiva benutzter Pflanzen, F. Enke, Stuttgart" ausführlich besprochen wird.

G. Wirkung des Oeles auf Blut etc.

Zu diesem Zwecke wird von dem Blute eines frisch entbluteten Meerschweinchens eine 1 procentige wässerige Blutlösung hergestellt und je 10 ccm derselben mit 1, 2, 4 und 8 Tropfen Wormseedöl versetzt, durchgeschüttelt und ins 38° Wasserbad gestellt; ein 5. Glas bleibt ohne Zusatz. Die Concentration der Lösungen beträgt, da 1 ccm Oel = 50 Tropfen, 1 : 500, 1 : 250, 1 : 125 und 1 : 63. Schon nach 15 Minuten ist in den drei schwächeren Lösungen eine bräunliche Verfärbung und Bildung von Methämoglobin aufgetreten, während in der Concentration von 1 : 63 der Farbstoff scheinbar ganz geschwunden und das 5. Controllröhrchen unverändert geblieben ist.

In gleichartigen Lösungen mit 0,8 pCt. Kochsalzzusatz ist nach 1 Stunde in sämmtlichen Gläsern völlige Hämolyse und Methämoglobinbildung eingetreten, während die Controlprobe unter Bildung eines braun-rothen Niederschlages sich entfärbt hat.

In den durch Zusatz von Ferrocyankalium zum Blute hergestellten 1 procentigen Methämoglobinlösungen ist der Methämoglobinstreifen

im Spectrum noch erkennbar, aber es haben sich auch hier röthliches Sediment und gelblich-weisse, flockige, an der Oberfläche schwimmende Gerinnsel gebildet.

1 procentige wässrige Lösungen, Kochsalzlösungen und 1 procentige Methämoglobinlösungen von Kaninchen-, Hunde-, Schweine- und Kälberblut, nach derselben Methode angefertigt und wie die Meerschweinchenblutproben weiter behandelt, bieten folgende Veränderungen:

In 1 procentiger wässriger Kaninchenblutlösung hat bereits 1 Tropfen Wormseedöl (1 : 500!) genügt, um nach $^1/_2$ Stunde das Hämoglobin zum Verschwinden zu bringen; bei 1 : 250 tritt allmählich völlige Entfärbung ein unter Bildung eines braun-rothen Niederschlages; bei 1 : 125 und 1 : 63 haben sich an der Oberfläche schwimmende, gelatinöse, graue Gerinnsel gebildet. Die Controlprobe ist unverändert geblieben. Bei den wässrigen Hundeblutlösungen sind dieselben Veränderungen zu bemerken und noch frühzeitiger aufgetreten. Dasselbe geschieht beim Kaninchenblut; der hier sich bildende rothe Niederschlag ist in Wasser unlöslich und besteht, ebenso wie in den vorigen Versuchen, aus Methämoglobin. In den wässrigen Schweineblutlösungen ist der Niederschlag in den beiden schwächsten Verdünnungen röthlich, in den beiden stärkeren schmutzig-grau-weiss, fast farblos. Die 1 procentigen wässrigen Kälberblutlösungen ergeben, weil zu schwach gefärbt, keine sicheren Resultate. In allen Controlgläsern sind die Oxyhämoglobinstreifen noch deutlich zu erkennen. Beim Schweineblut bilden sich auch in Verdünnungen bis 1 : 1000 noch Verfärbung und Kathämoglobinniederschläge (im Sinne von M. Takayama, Beiträge zur Toxikologie und gerichtlichen Medicin. F. Enke. 1905).

Die mit 0,8 procentigem Na Cl-Zusatz bereiteten wässrigen Lösungen des Kaninchenblutes von 1 : 250 und stärker weisen Kathämoglobinniederschläge auf und die beiden concentrirtesten Lösungen auch Oberflächengerinnsel; in den Na Cl-Hundeblutlösungen (das Blut stammt von einem saugenden Hunde!) hat sich unter Hämolyse und Kathämoglobinbildung Entfärbung der Lösungen eingestellt; dasselbe ist bei den Schweineblutlösungen der Fall, während auch hier die Kälberblutmischungen keine deutliche Reaction erkennen lassen, ausser geringer Entfärbung und Kathämoglobinbildung. Im Schweineblut ist bei 1 : 1000 völlige Hämolyse und Kathämoglobinbildung zu beobachten, wobei auch hier in den stärkeren Concentrationen die gebildeten Gerinnsel farblos werden. In allen Controlröhrchen haben sich die Erythrocyten als rothes Sediment zu Boden gesetzt und die Oxyhämoglobinstreifen treten beim Schütteln wieder deutlich hervor.

Die 1 procentigen Methämoglobinlösungen des Kaninchenblutes haben schon nach kurzer Zeit Kathämoglobinniederschläge und Verlust des charakteristischen Absorptionsstreifens aufzuweisen; in dem Blute des jungen Hundes treten diese Veränderungen fast momentan auf; weniger schnell geschieht dies in den Schweineblut- und Kälberblutlösungen. Auch hier bilden sich röthliche Gerinnsel unter Entfärbung der Lösungen. Jedoch sind bei den Kälberblutlösungen die Ver-

änderungen wenig deutlich. Die Methämoglobincontrollproben sind nach 24 Stunden unverändert.

Dieselben Proben werden mit dem Blute eines alten Hundes (Mutter des vorhin erwähnten saugenden Thieres!) angestellt und dabei gefunden, dass die Methämoglobinbildung und Hämolyse fast momentan auftreten. In den schwächeren wässrigen Lösungen ist nach 3 Stunden schwache, in den stärkeren völlige Entfärbung zu bemerken; bei 1 : 125 und 1 : 63 hat sich auch Kathämoglobin gebildet; die wässrige Controllösung zeigt noch nach 24 Stunden schwache Oxyhämoglobinstreifen. Die Kochsalz-Blutlösungen dieses Hundes sind nach kurzer Zeit abgeblasst und schmutzig-bräunlich geworden. Nach 24 Stunden ist die Lösung 1 : 500 völlig entfärbt und in den übrigen Kathämoglobin- und Gerinnselbildung aufgetreten. In den Methämoglobinproben ist nach 24 Stunden bei 1 : 125 Kathämoglobin aufgetreten und in 1 : 63 ausserdem noch Gerinnselbildung an der Oberfläche zu bemerken.

Das Wurmsamenöl entfaltet also im Kaninchen-, Meerschweinchen-, Hunde- und Kälberblut in entsprechender Lösung in variabler Stärke methämoglobin- und kathämoglobinbildende Eigenschaften; ausserdem bewirkt es in mit physiologischen Na Cl-Lösungen versetzten Suspensionen von Blutkörperchen starke Hämolyse.

H. Wirkung des Oeles auf rohe Kuhmilch
(Säuerung, Gerinnung, H_2S-Bildung).

Je 10 ccm roher Kuhmilch werden mit 1, 2, 4, 8, 16 und 24 Tropfen Ol. Chenopodii anthelminth. (1 ccm = 50 Tropfen!) versetzt; ein 7. Glas bleibt ohne Zusatz. Sämmtliche Gläser werden durchgeschüttelt und in ein 38° Wasserbad gestellt.

Nach 24 Stunden sind die Controlprobe und die mit dem Oel versetzten Concentrationen von 1 : 500, 1 : 250 und 1 : 125 geronnen mit deutlicher Trennung von Casein und Serum; in den Lösungen 1 : 63 und 1 : 40 ist die Gerinnung ausgeblieben und die Mischungen sind noch flüssig. Dabei nimmt die gegen Lacmus saure Reaction der mit Oel behandelten Milchproben an Intensität mit der Menge des zugesetzten Oeles ab, so dass bei 1 : 500 eine ausgesprochene Rothfärbung des Lacmuspapieres eintritt, bei 1 : 40 von einer Röthung aber kaum noch gesprochen werden kann.

Hieraus geht hervor, dass das amerikanische Wurmsamenöl in roher Kuhmilch die zur Säuerung und Gerinnung der Milch führende Wirkung der Milchbakterien herabsetzt und, in genügender Menge zugefügt, aufzuheben vermag.

Weiterhin werden je 10 ccm roher Kuhmilch mit steigenden Mengen Wormseedöl versetzt; eine Controlprobe bleibt ohne Zusatz. Zu sämmtlichen Proben wird eine kleine Messerspitze voll Labferment in Form von v. Dungern's Pegnin (Hoechster Farbwerke!) zugefügt und die Proben nach Durchschütteln in ein 40° Wasserbad gebracht. Eine weitere Milchprobe bleibt ohne Oel- und ohne Pegninzusatz.

Nach 24 Stunden sind die Lösungen 1 : 500, 1 : 250, 1 : 125 und 1 : 63 geronnen und reagiren, an Intensität abnehmend, sauer; 1 : 32 und 1 : 24 sind ungeronnen, ganz schwach sauer; die Controle mit Pegnin und die ohne Oel- und Pegninzusatz gebliebenen Proben sind ebenfalls geronnen und intensiv sauer gegen Lacmus.

Aus dieser Versuchsreihe ergiebt sich, dass auch bei Zusatz von Labferment (Pegnin) die zu erwartende Gerinnung der Milch bei Anwesenheit von Wurmsamenöl in Concentration von 1 : 32 und mehr nicht eintritt, d. h. also, dass das Oleum Chenop. anthelm. in Milch bei ca. 1 : 30 die Pegningerinnung verhindert.

An der durch Pegninzusatz zur Milch erhaltenen trüben, alkalisch reagirenden Molke ergeben sich ähnliche Resultate insofern, als auch hier die nach Oelzusatz und Verweilen im Wasserbade zu erwartende Säuerung mit der Quantität des Oelzusatzes abnimmt.

Das Wurmsamenöl verhindert also die Säuerung und Gerinnung der Milch durch Einwirkung auf die in der Milch vorhandenen Bakterien; die Gerinnung kann auch durch Hinzufügen von Pegnin nicht erzielt werden.

Versetzt man ferner 100 ccm rohe Kuhmilch mit Papayotin (Reuss) und stellt sie nach Zusatz steigender Mengen reinen Wormseedöles zu je 10 ccm in ein 38° Wasserbad, während 2 der Gläser ohne Oelzusatz als Controle bleiben, so sind nach 4 Stunden sämmtliche Lösungen unverändert, d. h. nicht geronnen. Nach 24 Stunden sind die ohne und die mit 1,2 und 4 Tropfen Wormseedöl versetzten Lösungen geronnen, die übrigen nicht. Hieraus ist zu entnehmen, dass bei Concentrationen von 1 : 125 und mehr das Wormseedöl die zymotische Wirkung von Papayotin auf Kuhmilch aufhebt, während in schwächeren keine Veränderung zu bemerken ist.

In einem zweiten Versuche lag die Grenze der gerinnungshemmenden Kraft durch Wormseedöl auf mit Papayotin versetzte Kuhmilch schon bei 1 : 100.

Nach 48 stündigem Verweilen im Brutschranke geben die Papayotinfiltrate mit KOH und $CuSO_4$ versetzt Folgendes: Die ohne Wormseedölzusatz aufgestellte Probe zeigt deutliche Violettfärbung; die mit 1 und 2 Tropfen Oel versetzten werden blau-violett und die stärkeren Concentrationen bleiben himmelblau (1 : 125). Dasselbe geschieht mit den Proben, welche ungeronnen geblieben sind; dabei sind die Controlproben und die Concentrationen 1 : 500 und 1 : 250 intensiv, die stärkeren ganz schwach sauer analog den vorhin mitgetheilten Resultaten bei Behandlung der Milch mit Pegnin.

J. Einwirkung des Oeles auf Hühnereiweisslösungen.

Das Weisse eines frischen Hühnereies wird zerschlagen und, im Mörser zerrieben, durch ein feines Tuch gepresst. Von dem Filtrat wird eine 1proc. Lösung mit Aqu. dest. hergestellt, und je 10 ccm dieser Lösung in der mehrfach erwähnten Weise mit steigenden Mengen Wurmsamenöl versetzt; eine Controlle bleibt ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden haben sich in allen Gläsern mit Ausnahme des

Controllglases leichte Trübungen gebildet, und ausserdem sind an Menge steigend gelatinöse Flocken und Gerinnsel, die zum Theil am Boden liegen, zum Theil auch an der Oberfläche schwimmen, zu bemerken.

Das Oel bewirkt also in Hühnereiweisslösungen (desgleichen, wie die oben mitgetheilten Blutuntersuchungen beweisen) Ausfällung von Eiweisskörpern, die in diesen beiden Stoffen (Hühnereiweiss und Blut) vorkommen.

Zahlreiche Versuche an andren Eiweisslösungen (Eucasin, Plasmon, Sanatogen, Sanose), sowie an Stärkelösungen fielen negativ aus; an einer durch Punction gewonnenen Parovarialflüssigkeit liess sich ebenfalls ein positiver Ausfall durch Wurmsamenölzusatz mit Sicherheit nicht erzielen.

Ueber die H_2S-Bildung hemmende Fähigkeit in roher Kuhmilch nach Hinzufügen von feinstpulvrigem Schwefel durch das Wormseedöl wurde bereits an anderer Stelle (Brüning, H., Aetherische Oele und Bakterienwirkung in roher Kuhmilch. Centralbl. f. innere Med., 1906, No. 14) berichtet. Es fand sich nämlich, dass das Wormseedöl zu den stark wirkenden ätherischen Oelen zu rechnen ist, d. h. dass schon Concentrationen von weniger als 1 : 50 genügen, um die H_2S-Entwicklung in roher Kuhmilch hintanzuhalten. Das Wormseedöl steht nach dieser Richtung hin mit Bayöl, Jasminöl, Cajeputöl u. A. auf einer Stufe.

K. Wirkung des Oeles auf Bakterienculturen.

Immerhin war es aber von besonderer Bedeutung, da die H_2S entwickelnde Fähigkeit in roher Milch bei Zusatz von S durch bakterielle Einflüsse hervorgerufen wird, wie ich (Brüning, H., Ueber das Verhalten des Schwefels zur Milch, sowie zur Schleimhaut des Magendarmcanales. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 3. Bd. S. 157.) in Uebereinstimmung mit Heffter u. A. darthun konnte, einmal die Wirkung des Wormseedöles an Bakterienculturen zu prüfen. Derartige Versuche wurden an Bacterium coli commune in Culturen angestellt, für deren Ueberlassung ich wiederum Herrn Geh. Rath Thierfelder zu Dank verpflichtet bin.

Je 2 ccm 24 stündiger Colibouillon wurden versetzt mit 1, 2, 3 und 4 Tropfen Wormseedöl und gut durchgeschüttelt in den Brutschrank gestellt. Die Lösungen haben, da 1 ccm Wormseedöl gleich 20 Tropfen folgende Concentrationen, 2,5 pCt., 5 pCt., 7,5 pCt. und 10 pCt. In allen Mischungen bildeten sich sofort je nach der Menge des zugesetzten Oeles flockige Niederschläge.

Nach 24 stündigem Verweilen im Brutschranke wurden von jeder Cultur Glycerinagarplatten angelegt und diese ebenfalls bei 25° C. 24 Stunden im Brutschrank gehalten. Nach dieser Zeit (und auch nach 48 Stunden) war auf keinem der Nährböden Wachsthum von Colonien nachweisbar, d. h. also: das Wormseedöl wirkt in Lösung von 1 : 40 auf Colibouillonculturen mit Sicherheit wachsthumshemmend.

Um weiterhin die stärkste Verdünnung zu bestimmen, bei welcher

das Wormseedöl noch das Bakterienwachsthum verhindert, wurden je 3, 4, 5 und 6 ccm derselben frischen Bouilloncultur von B. coli mit je einem Tropfen ($^1/_{20}$ ccm!) Wormseedöl versetzt.

Auch hier blieben die nach 24 stündigem Verweilen im Brutofen angelegten Platten steril, d. h. also: schon bei einer Verdünnung von 1 : 120 wirkt das Wormseedöl noch mit Sicherheit wachsthumshemmend auf B. coli ein.

Es ergab sich aus dem bisher Gesagten die Nothwendigkeit, noch weiter die Lösungen zu verdünnen. Es wurden deshalb je 5 ccm frischer Colibouillon mit je 5 Tropfen 5 proc. und 2 proc. Wormseedölemulsion (1 ccm = 25 Tropfen!) versetzt; in den hierdurch erhaltenen Concentrationen von 1 : 500 und 1 : 1250 entwickelten sich die Bakterien ungehindert, wie durch angelegte weitere Strichculturen dargethan wurde, d. h. also: bei 1 : 500 wirkt das Wormseedöl nicht mehr wachsthumshemmend auf B. coli ein.

Versetzt man dagegen 5 ccm Cultur mit $^1/_{50}$ ccm Wormseedöl, sodass die Lösung 1 : 250 wird, und impft dann nach 24 Stunden ab, so tritt ein ganz feines, staubförmiges Wachsthum der Mikroben auf Agar ein. Versetzt man ferner 5 ccm Cultur mit 15 Tropfen 5 proc. Emulsion des in Rede stehenden Oeles, so giebt diese Concentration von rund 1 : 250 auf dem Agarstrich einen dicken, üppigen Rasen; d. h. also: das reine Oel wirkt bei rund 1 : 200 auf Colicultur in Bouillon noch mit Sicherheit wachsthumshemmend. Die 5 proc. Emulsion verhindert bei 1 : 250 das Wachsthum der Bakterien nicht; dasselbe gilt vom reinen Oel in dieser Concentration.

Um festzustellen, wie schnell die Wirkung des Wormseedöles auf die Bakterien eintritt, wurden von einer Concentration von 1 : 200 nach $^1/_2$, 1, 2 und 4 Stunden Abimpfungen vorgenommen und dabei gefunden, dass schon innerhalb der ersten halben Stunde kein Wachsthum von Coli mehr erreicht werden kann.

Aus den Versuchen mit Wormseedöl auf Reinculturen von B. coli in Bouillon hat sich also ergeben:

1. Bei einer Verdünnung von 1 : 200 wirkt das reine Wormseedöl noch mit Sicherheit entwicklungshemmend, während die 5 proc. Emulsion bis zu gleicher Concentration zugesetzt, diese Eigenschaft nicht mehr besitzt.
2. Die antibakterielle Wirkung des Wormseedöles ist eine prompte und tritt schon vor Ablauf einer halben Stunde ein.

L. Wirkung des Oeles auf lebende Würmer (Litteratur).

Nachdem durch die bisherigen Untersuchungen die narkotisirende, eiweissfällende, gerinnungshemmende und antibakterielle Kraft des Wormseedöles nachgewiesen worden war, konnte der Prüfung des Mittels als Anthelminthicum bezw. als Antiascaridiacum näher getreten werden. Bevor aber diese Prüfung an lebenden Entozoen vorgenommen wurde, empfahl es sich, Litteraturstudien anzustellen, um zu

eruiren, wie eine derartige Prüfung am zweckmässigsten anzustellen sei. Es galt nämlich, zunächst das Mittel in seiner Einwirkung auf Rundwürmer ausserhalb des lebenden Organismus zu verfolgen, um dann erst zur intrabuccalen Einverleibung bei Wurmkranken überzugehen. Die Ausbeute, welche in dieser Hinsicht die Litteratur liefert, ist wiederum eine recht dürftige und beschränkt sich im Wesentlichen auf eine Arbeit von v. Schroeder. (W. v. Schroeder, Ueber die Wirkungen einiger Gifte auf Ascariden. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 19. S. 290.) Dieser Autor experimentirte bei der Untersuchung der Wirkung von Giften, wie Alkohol, Chloralhydrat, Morphium, Veratrin, Pelletierin, Sublimat, Chinin, Cyankali, Nicotin, Carbolsäure, Naphthalin, Santonin u. A. auf Ascariden mit Ascaris mystax von der Katze und A. lumbricoides vom Schwein und fand, was speciell für unsere Betrachtungen von Wichtigkeit ist, dass auch das Santonin, das bevorzugteste Mittel gegen Ascariden, die Thiere mehr oder weniger lange am Leben liess, dass auch entgegen Küchenmeister's Ansicht, in öliger Lösung dieses Mittel kein schnelleres Absterben der Würmer bedinge und endlich, dass das Santonin die Würmer überhaupt nicht tödte, wie man allgemein annahm, sondern sie lediglich aus dem Dünndarm vertreibe, sodass die nachherige Verabreichung eines Abführmittels erforderlich sei.

Um aber die Ascariden ausserhalb ihres Wirthes auf längere Zeit am Leben zu erhalten, bedarf es gewisser Vorsichtsmaassregeln, und zwar handelt es sich vorwiegend darum, die Thiere vor Abkühlung zu bewahren und sie in eine geeignete Nährflüssigkeit hineinzubringen. Von Cattaneo (C. Cattaneo, Nota preventiva sulla tossicità degli ascaridi. La Pediatr., 1903, No. 5. Ref. in Monatsschr. f. Kinderh., II, 610.) wurde eine solche Lösung verwandt, die folgende Zusammensetzung hatte:

0,75 proc. Kochsalzlösung	100,0
Zucker	4,0
Pepton Wittte	0,5
Natr. bicarb.	0,4

und es gelang ihm hiermit Ascariden vom Menschen und Kalb 24 bis 36 Stunden lebendig zu erhalten.

Wir benutzten zu unseren Versuchen diese complicirte Lösung nicht, sondern nahmen körperwarmes Wasser, 0,8 proc. Kochsalzlösung oder, was sich als sehr geeignet erwies, die sogenannte Ringer'sche Lösung, d. h. eine Lösung von physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von 0,02 pCt. $CaCl_2$ und 0,01 pCt. KCl. In allen Versuchen wurde eine möglichst feine Emulsion des reinen Wormseedöles oder der bereits angefertigten 5 proc. und 2 proc. Emulsion mit Hülfe der vorhin erwähnten Flüssigkeiten angestellt und in diese hinein eine Anzahl von Würmern hineingebracht; einige andere Exemplare kamen zur Controlle in die betreffenden Flüssigkeiten ohne Oelzusatz. Beide wurden mit einer Glasscheibe zugedeckt im 37° Wasserbade aufgestellt und von Zeit zu Zeit das Verhalten der Ascariden controllirt. Auch wir waren bei der ausserordentlichen Schwierigkeit, lebende Ascariden vom Menschen zu erhalten, auf Hunde- und Katzenspulwürmer angewiesen; bei der nahen

Verwandtschaft beider Species durfte jedoch nicht ohne Grund angenommen werden, dass die für die vom Hunde und von der Katze stammenden Spulwürmer gefundenen Resultate, ohne nennenswerthe Aenderung auf den Menschenspulwurm sich übertragen lassen.

31. Versuch. Am 12. 12. 05 früh 10 Uhr 30 Min. werden mehrere Exemplare von Ascaris mystax in Ringer'sche Lösung gebracht, welcher im Verhältniss von 1 : 5000 Wormseedöl zugesetzt wurde (3 ccm 2 proc. Wormseedöl-Emulsion auf 300 Ringer). In einer einfachen Ringer-Lösung befinden sich 2 Ascariden zur Controle. Sogleich treten bei den ersteren Thieren aussergewöhnlich lebhafte Bewegungen ein, als ob ihnen die Flüssigkeit unsympathisch wäre. Aber nach $1^1/_2$ Stunde liegen die Thiere betäubt im Glase, während die letzteren munter sind. Noch nach 6 Stunden zeigen die in Ringer ohne Zusatz hinein gebrachten Ascariden schwache Lebenszeichen; diejenigen in der mit Oel versetzten Lösung sind bewegungslos. Durch Uebertragen in gewöhnliche Ringer'sche Lösung gelingt es jedoch, vorübergehend schwache Lebensäusserungen hervorzurufen.

32. Versuch. 3 Exemplare von Hundespulwürmern werden wiederum in eine mit Hülfe der 2proc. Wormseedöl-Emulsion hergestellte Ringer-Lösung von 1:5000 gebracht und nebst 2 Controlthieren in gewöhnlicher Ringer'scher Lösung in das 37°-Wasserbad gestellt. Die ersteren werden wieder sehr lebhaft, als ob sie sich in der Lösung unbehaglich fühlten. Nach 3 Stunden sind die Ascariden in Ringer munter, diejenigen in Ringer + Wormseedöl vollkommen unbeweglich, aber nicht steif, wie bei todten Exemplaren. Zwei von ihnen, in Ringer übertragen, erholen sich für kurze Zeit. Nach 24 Stunden sind alle Würmer todt.

33. Versuch. Die von Versuch 31 nach 48stündigem Verweilen in gewöhnlicher Ringer-Lösung am Leben gebliebenen Hundeascariden werden in eine Wormseedöl-Lösung 1:10000 (1,5 ccm 2proc. Emulsion auf 300 Ringer) gebracht. Auch diese Thiere werden gleich nach dem Hineinbringen in der Lösung lebhafter, sind aber nach 3 Stunden todt.

34. Versuch. Mehrere Hundespulwürmer werden bei 37° in Ringer'sche Lösung gebracht; mehrere andere in eben solche Lösungen, welchen im Verhältniss von 1:3000 und 1:6000 Wormseedöl in 5proc. Emulsion zugesetzt wurde. Schon nach ganz kurzer Zeit sind die Thiere in den mit Wormseedöl versetzten Lösungen bewegungslos, während die in einfacher Ringer-Lösung befindlichen sich lebhaft bewegen. Aus der letzten Lösung wird noch ein Exemplar in die Wormseedöl-Lösung 1:6000 hineingebracht und die in den Wormseedöl-Lösungen befindlichen werden in einfache Ringer-Lösung übertragen. Der in 1:6000 übertragene Ascaris ist nach einer Stunde tot, während die übrigen sich noch bewegen.

35. Versuch. 6 Exemplare von Ascaris mystax der Katze, theils kleine, theils grössere, werden um 1 Uhr 15 Min. in physiologische Kochsalzlösung gesetzt, der auf je 100 ccm 5 ccm einer 5proc. Wormseedöl-Vasenol-Emulsion zugefügt wurden, d. h. die Lösung beträgt 1:2000. Um 3 Uhr 15 Min. haben die Würmer sämmtlich ihre Bewegungsfähigkeit verloren und scheinen wie todt. Der in nicht vergifteter physiologischer NaCl-Lösung sitzende Controlwurm ist munter. Nun werden die Würmer aus der Wormseedölmischung herausgenommen und mehrmals abgespült, wobei sie sich rasch wieder erholen, Leben bekommen und sich nach $^1/_4$ Stunde wie normale Thiere verhalten.

Aus den Versuchen über das Verhalten von Ascariden in mit Wormseedöl versetzten Lösungen geht Folgendes hervor: Bei einer Concentration von 1:5000 werden Ascariden in etwa 2 Stunden völlig bewegungslos, narkotisirt; bringt man sie dann in

frische, nicht vergiftete Kochsalz- oder Ringerlösung, so erholen sie sich in verhältnissmässig kurzer Zeit.

Soweit reichen die mit Wormseedöl angestellten Untersuchungen. Da es nun in der Zwischenzeit gelungen ist, einen wirksamen Körper aus dem Oele zu gewinnen, der zur genaueren Prüfung ebenfalls von der Firma Schimmel u. Co. uns überlassen wurde, so mögen zunächst noch die mit diesem Stoffe erhaltenen Resultate mitgetheilt werden, bevor ich über die Verwendung des Wormseedöles an wurmkranken Menschen berichte.

Der aus dem Wormseedöl dargestellte Körper, dessen Structur noch unbekannt ist, hat folgende Formel $C_{10}H_{16}O_2$. Er bildet ebenso, wie das Wormseedöl ein flüchtiges, gelbliches Oel, dessen eigenartiger Geruch an denjenigen des Wormseedöles sehr stark erinnert.

Mit diesem Wormseedölkörper $C_{10}H_{16}O_2$ experimentirte ich bereits gelegentlich der Prüfung der antiseptischen Kraft ätherischer Oele auf das Bakterienwachsthum in roher Kuhmilch. Es konnte bei den angedeuteten Untersuchungen nachgewiesen werden, dass der in Rede stehende Körper neben dem Bittermandel-Senf-Zimmtöl u. A. zu den stärkstwirkenden Stoffen gehört, und dass er noch bei 1 : 500 das Bakterienwachsthum in roher Kuhmilch verhinderte, während diese Fähigkeit bei dem Wormseedöl selbst erst bei Concentrationen von 1 : 50 bis 1 : 100 auftrat.

Auch im Experimente an Thieren erwies sich dieser Körper als ausserordentlich wirksam, wie die folgenden Versuche zeigen werden.

1. Versuch. Früh 10 Uhr 10 Min. am 2. 3. 06 wird 3 Fröschen 1, $^1/_2$ und $^1/_4$ ccm einer 5proc. Emulsion des Wormseedölkörpers mit Vasenol in den dorsalen Lymphsack injicirt, d. h. sie erhalten 0,05, 0,025 und 0,0125 ccm Wormseedölkörper. Ein 4. Frosch kommt unter eine Glasglocke, in welche ein mit 10 Tropfen Wormseedölkörper getränkter Wattetampon hineinragt.

Thier I (0,05!) verharrt nach 15 Minuten in Rückenlage; reagirt nach 45 Minuten auf elektrische Reize mit kräftigen Zuckungen.

Thier II (0,025!) nach 5 Minuten unruhig; rechtes Bein wird nachgeschleppt; nach 15 Minuten schläfrig; nach 20 Minuten regungslos, narkotisirt. Auch hier nach 45 Minuten prompte Reaction auf elektrischen Reiz.

Thier III (0,0125!) nach 15 Minuten schläfrig; nach 25 Minuten zeitweise in Rückenlage verharrend; sonst wie I und II.

Thier IV. Nach 15 Minuten keine Aenderung; nach 50 Minuten träge, schläfrig; nach 75 Minuten verharrt das Thier in Rückenlage.

Sämmtliche 4 Thiere kommen nicht wieder zum Leben zurück. Da Thier No. III 25 g wog, ergiebt sich, dass 0,5 g des Wormseedölkörpers $C_{10}H_{16}O_2$ pro Kilogramm Frosch genügen, um binnen $^1/_2$ Stunde völlige Narkose herbeizuführen, aus welcher das Thier nicht wieder erwacht. Dasselbe gilt vom Frosch IV, bei welchem der Wormseedölkörper per inhalationem gewirkt hatte.

2. Versuch. 20. 2. 06 früh 10 Uhr wird ein Frosch unter eine Glasglocke gebracht, in welcher ein mit 10 Tropfen $C_{10}H_{16}O_2$ getränkter Wattebausch aufgehängt worden ist. Auch dieses Thier ist innerhalb $^1/_2$ Stunde regungslos; die elektrische Erregbarkeit jedoch erhalten.

3. Versuch. Am 5. 3. 06 erhalten 4 ca. 25 g schwere Frösche 0,01, 0,005, 0,0025 und 0,001 ccm Wormseedölkörper in Form von 1, 0,5, 0,25 und 0,1 ccm einer 1 proc. $C_{10}H_{16}O_2$-Vasenolemulsion in den dorsalen Lymphsack.

Thier I ist nach 5 Minuten schläfrig und erhebt sich nur schwer aus der Rückenlage; nach 5 Stunden todt.

Thier II verharrt ebenfalls schon nach 5 Minuten zeitweise in Rückenlage; nach 20 Minuten ist es nicht mehr im Stande, sich herum zu drehen. Nach 5 Stunden todt.

Thier III wie II.

Thier IV nach 10 Minuten munter; nach 15 Minuten schläfrig und träge.

Nach 40 Minuten haben sich III und IV etwas erholt; III geht nach 6 Stunden ein, IV erholt sich völlig und bleibt am Leben.

Es genügen also 0,1 ccm des Wormseedölkörpers $C_{10}H_{16}O_2$ pro Kilogramm Frosch, um in 6 Stunden den Tod der Thiere herbeizuführen. Bei 0,04 ccm des Körpers pro Kilogramm Frosch tritt nur vorübergehende Lähmung und Narkose ein, von denen sich das Thier nach einigen Stunden erholt. Auch bei dem Körper $C_{10}H_{16}O_2$ tritt Narkose und Tod bei Fröschen ohne vorhergegangenes Excitationsstadium auf; die electrische Erregbarkeit der peripheren Nerven bleibt auch hierbei ziemlich lange erhalten; ebenso schlägt während der Narkose das Herz regelmässig und gleichmässig weiter.

Bei Zusatz des Wurmsamenölkörpers $C_{10}H_{16}O_2$ zur rohen Kuhmilch mit und ohne Pegnin ergaben sich die bei der Besprechung des Oeles selbst bereits angeführten Resultate; auch $C_{10}H_{16}C_2$ verhindert die Säuerung und Gerinnung der Milch und zwar letztere auch trotz Pegninzusatz.

Was die Einwirkung des $C_{10}H_{16}O_2$ auf Blutlösungen vom Hunde und Meerschweinchen anlangt, die in der oben erwähnten Weise vorgenommen wurden, so ergab sich, dass in den wässerigen Hundeblutlösungen völlige Entfärbung und Bildung bräunlicher bis grauer Sedimente auftrat; während die Controllprobe deutliche Oxyhämoglobinstreifen aufwies, waren dieselben schon in Concentration von 1 : 500 nicht mehr zu erkennen. In den Methämoglobinproben war Kathämoglobinbildung aufgetreten, im Controllröhrchen aber die Methämoglobinstreifen noch deutlich zu sehen. Bei dem Hundeblut sowohl wie bei dem Meerschweinchenblut hatte sich schon bei 1 : 500 ein am Boden haftender Eiweissniederschlag gebildet, der offenbar die Blutfarbstoffe mit sich gerissen hatte; schon bei 1 : 250 ist der Farbstoff verschwunden. Auch in den NaCl-haltigen Lösungen ist die Ausfällung in gleicher Weise vor sich gegangen und hier sogar noch stärker.

Das Filtrat der wässerigen Lösung beider Blutarten von 1 : 63 ist wasserklar und giebt mit Esbach, mit Metaphosphorsäure und mit Ferrocyancalium + Essigsäure eine ganz minimale Spur von Eiweiss; Eisen ist nicht in Lösung gegangen.

Also auch der aus dem Wurmsamenöl gewonnene Körper $C_{10}H_{16}O_2$ wirkt in Blutlösungen eiweissfällend, meth- und kathämoglobinbildend.

Mehrere Versuche, an lebenden Spulwürmern angestellt, hatten folgendes Ergebniss:

4. Versuch. Am 20. 2. 06 werden zwei Spulwürmer von der Katze in lauwarmes Wasser gebracht; in ein anderes Gefäss, welches auf 200 Wasser 2 ccm einer 5proc. Vasenol-Wormseedölkörper-Emulsion enthält, d. h. in eine Lösung des Körpers $C_{10}H_{16}O_2$ von 1:2000 wird ein lebender Katzenascaris sowie ein von demselben Thier stammender Bandwurm hineingethan. Beide Gefässe bleiben im 38°-Wasserbade. Nach $1^1/_2$ Stunden sind die in der vergifteten Lösung befindlichen Würmer narkotisirt, unbeweglich; die übrigen leben. Nach 4 Stunden sind alle Thiere abgestorben, da inzwischen die Temperatur des Wasserbades auf 41° gestiegen.

5. Versuch. Hundeascariden kommen in folgenden Lösungen 1 ccm 5proc. Wormseedölkörper-Emulsion + 100 Wasser = 1:2000 und in 1 ccm 5proc. Wormseedölkörper-Emulsion + 500 Wasser = 1:10000; mehrere andere Exemplare bleiben bei 37° C. in einfachem Wasser. Nach 1 Minute sind die Thiere in den mit $C_{10}H_{16}O_2$ versetzten Lösungen todt, die übrigen noch am Leben, d. h. also schon bei einer Concentration von 1:10000 genügt der aus dem Wormseedöl gewonnene Körper $C_{10}H_{16}O_2$, um bei Ascariden in kurzer Zeit nach vorhergegangener Narkose den Tod herbeizuführen.

Die weiteren Versuche beschäftigten sich mit der Wirkung des $C_{10}H_{16}O_2$ auf lebende Fische und wurden in der bereits früher erwähnten Weise angestellt.

6. Versuch. 19. 2. 06 wird eine Pliethe (Lenciscus) in eine Mischung von 10 ccm 5proc. $C_{10}H_{16}O_2$-Emulsion in 5000 Wasser gebracht, d. h. in eine Lösung von 1:20000. Schon nach $^1/_4$ Stunde ist der Fisch ruhiger, nach 20 Minuten verharrt er zeitweise, nach 30 Minuten dauernd in Rückenlage und ist vollkommen narkotisirt. In frisches Wasser übertragen, erholt er sich schnell.

7. Versuch. 2 Pliethen kommen in eine Lösung des Wormseedölkörpers von 1:28000 (10 ccm 5proc. Vasenolemulsion auf 7000 Wasser!). Die Thiere sind nach 10 Stunden munter, nach 24 Stunden liegen sie todt in der Lösung, d. h. also: noch in Concentration von 1:28000 wirkt der Wormseedölkörper $C_{10}H_{16}O_2$ auf lebende Fische tödtend, wobei dem Absterben ein Narkosestadium vorhergeht.

Nachdem in der angegebenen Weise auch der aus dem Wormseedöl gewonnene Körper $C_{10}H_{16}O_2$ einer Prüfung auf seine' pharmakologischen Eigenschaften unterzogen worden war, konnte die Gelegenheit wahrgenommen werden, auch an wurmkranken Patienten das Wormseedöl zu versuchen.

Leider bot sich hierzu nur zweimal Gelegenheit und zwar bei zwei 6- und 4jährigen Knaben.

Der erstere kam in die poliklinische Sprechstunde mit der Angabe, es sei vor einigen Tagen ein regenwurmartiger Eingeweidewurm mit dem Stuhle abgegangen. Der Knabe erhielt, da Eier im Stuhl vorhanden waren, von einer 5proc. Wormseedöl-Vasenol-Emulsion gegen Abend zweimal per os und zwar zusammen 0,75 ccm reines Oel mit $2^1/_2$ stündiger Zwischenpause. Gegen Morgen erfolgte die Entleerung eines mässig festen Stuhles, in welchem sich 2 Ascariden befanden. Dieselben liessen sich durch Uebertragen in lauwarmes Wasser 2 Stunden nach der Entleerung nicht wieder in's Leben zurückrufen. Am Nachmittage erhält der Knabe nochmals 0,75 ccm Wormseedöl in 2 Dosen und 2 Stunden später 2 Theelöffel Ricinusöl. In der darauf folgenden Nacht wurde ein etwas dünnerer Stuhl abgesetzt, in welchem sich wiederum ein Ascaris befand. Darauf wurde der Knabe entlassen, nachdem Eier im Stuhl nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Der 2. Fall betraf einen 4jährigen Arbeitersohn, der vom Vater in die Poliklinik gebracht wurde, weil er einen Bandwurm haben sollte. Im Stuhle waren reichliche Tänieneier nachweisbar. In der Voraussetzung, es könnte ev. das in Rede stehende Oel von den gebräuchlichen Ascaridenmitteln eine Ausnahme machen und auch auf die zweifellos vorhandene Taenia saginata abtreibend einwirken, bekam der Knabe von folgender Emulsion

Wormseedöl
Gi. arab. subtill. pulv. aa 5,0
Aquae dest.
Sir. Aurant. aa 45,0
F. emuls.

früh nüchtern 10 ccm = 0,5 Wormseedöl. Er nahm das Mittel, ebenso wie der erste Patient, ohne Widerwillen. 1 Stunde nach Einnehmen des Oeles Klagen über Druck in der Magengegend, wobei der Junge spielend im Bett sitzt. Da nach 2 Stunden kein Stuhl spontan erfolgt, innerlich 10 ccm Ricinusöl. Dieselbe Dosis Ricinus nach 5 Stunden. Nach 7 Stunden Urinentleerung; der Urin ohne Besonderheiten, speciell auch nicht nach dem Wormseedöle riechend. Nochmals 0,25 Wormseedöl in Form der genannten Emulsion. Nach 9 Stunden Stuhlentleerung; Stuhl reichlich, breiig, stinkend, ohne Würmer. Dabei etwas Erbrechen. Kurz darauf nochmalige Stuhlentleerung; in diesem Stuhle Oelreste und wenig Schleim, ferner 1 Ascaris. Der Stuhl riecht nach Wormseedöl. In den späteren Entleerungen weder Tänienglieder noch Spulwürmer, dagegen noch etwas Oel und Schleim, sowie Tänieneier. Der hinterher entleerte Urin ist eiweissfrei[1]).

Mit dem Wormseedölkörper $C_{10}H_{16}O_2$ konnten bis jetzt Versuche an Menschen noch nicht angestellt werden.

Jedenfalls aber geht es aus den mitgetheilten Beobachtungen hervor, dass das Wormseedöl von Kindern ohne Beschwerden genommen wird, und dass seine Wirkung auf Ascariden eine prompte und anscheinend specifische ist, da, wie Fall 2 zeigt, eine gleichzeitig vorhandene Tänie (dieselbe wurde mit Extr. filicis abgetrieben!) durch das Mittel absolut nicht beeinflusst wurde. Im Interesse unserer wurmkranken Patienten ist aber die weitere Prüfung des in Rede stehenden Präparates durchaus zu wünschen, da die bisher gebrauchten Mittel in ihrer Wirkung auf die Ascariden unsicher und in ihrem Effect auf die Wurmträger selbst nicht immer ganz ungefährlich sind. Allerdings ist auch bei dem Wormseedöl vorsichtige Darreichung von Nöthen, und namentlich dürfte es sich empfehlen, das Mittel nicht nüchtern zu verabfolgen und bei seiner hauptsächlich narkotisirenden Wirkung auf die Spulwürmer ein Abführmittel in Form von Ricinusöl o. dgl. hinterher zu geben, damit die Entleerung bald erfolge und ein längerer Contact des Wormseedöles mit der Darmwand vermieden wird. Dass ein längeres Verweilen des nüchtern genommenen Oeles im Darm aber reizend

---

1) Anmerkung während des Druckes: Inzwischen wurden noch 7 Wurmcuren bei Kindern mit Wurmsamenöl angestellt und zwar wiederum mit sehr gutem Erfolge; bei dem einen der Patienten, einem 13jährigen Knaben, gelang es 4, bei dem andern, einem 4jährigen Jungen, durch 1,25 Ol. Chenopodii im Laufe von 2 Tagen nicht weniger als 35 Ascariden abzutreiben. Ueber den Verlauf der Curen wird an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden.

wirken kann, sehen wir aus Fall 2, wo die Stuhlentleerung sich verzögerte und wo schliesslich, als sie erfolgte, eine geringe Menge Schleim nach vorhergegangenem Unbehagen und Druck in der Magengegend mit abgeschieden wurde.

Zur Vorsicht mahnt auch ein einziger in der amerikanischen Literatur mitgetheilter Intoxicationsfall, den Millspaugh (l. c.) beschrieben hat, und der unter den Erscheinungen einer mit Narkose einhergehenden Vergiftung verlief. Der 30jährige Mann hatte $1^1/_2$ Unze Wormseedöl und 30 Tropfen Terpentin getrunken. Es stellten sich darauf Unwohlsein, Schwindelgefühl und Unvermögen, geordnete Bewegungen auszuführen, ein, so dass der Kranke den Eindruck eines Trunkenen machte. Dann folgten Convulsionen und rechtsseitige Lähmung, unwillkürlicher Urinabgang, Nackenstarre, Icterus und am 5. Tage im komatösen Zustande der Exitus des Patienten.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII.

1. Oberstes Ende der Pflanze.
2. Blatt.
3. Theil des Blattes mit Drüsen.
4. Männliche Blüthe.
5. Kelchblatt.
6. Staubfaden.
7. Stempel.
8. Frucht mit Kelch.
9. Samen.
10. Samenlängsschnitt.
11. Weibliche Blüte.

(3—11 vergrössert!)

XLIV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Einwirkung des Kamphers auf das Herzflimmern.

Von

R. Gottlieb.

H. Winterberg[1]) hat in dieser Zeitschrift vor Kurzem eine Untersuchung „über Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampher" veöffentlicht, in der er Versuche, die Seligmann[2]) und ich[3]) über die Beziehungen des Kamphers zum Flimmerphänomen angestellt haben, einer Nachprüfung unterzogen hat, dieselben aber nicht bestätigen konnte. Obgleich mir nun unsere früheren Beobachtungen durch den übereinstimmenden Ausfall zahlreicher Versuche völlig gesichert schienen, sah ich mich durch die widersprechenden Resultate Winterberg's veranlasst, im Laufe dieses Sommersemesters eine neue kleinere Versuchsreihe anzustellen, welche unsere früheren Angaben nochmals controlliren sollte. Ich berichte über diese neue Versuchsreihe hier in aller Kürze. Sie hat ergeben, dass sich die von uns beobachtete Beeinflussung des Flimmerphänomens durch Kampher unter den von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen mit der Sicherheit eines Vorlesungsexperimentes demonstriren lässt.

Die Versuche Seligmann's zerfallen in zwei Reihen. In der einen wurde die Aufhebung des Flimmerns am überlebenden und nach Langendorff durchbluteten Katzenherzen durch den Zusatz einer geringen Kamphermenge zum Durchleitungsblute beobachtet. In anderen Versuchen wurde die Widerstandsfähigkeit des Herzens gegen einen das Flimmern hervorrufenden Inductionsstrom vor und nach Kampher am Langendorff-Präparate verglichen. Um endlich darüber Aufschluss zu erhalten, ob sich diese am überlebenden Katzenherzen gewonnenen Ergebnisse auch auf das lebende Herz übertragen lassen, prüfte ich weiter, ob vorherige

1) H. Winterberg, Zeitschrift für experim. Pathologie und Therapie. 3. Bd. S. 182. 1906.

2) E. Seligmann, Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. 52 Bd. S. 333. 1905.

3) R. Gottlieb, Zeitschrift für experim. Pathologie und Therapie. 2. Bd. S. 385. 1905.

intravenöse Kampherinjection das Herz von Hunden vor der tödtlichen Wirkung eines Inductionsstromes schützt, nach dessen Application das Herz ausgewachsener Hunde sonst immer flimmernd abstirbt.

Ich habe in der neuen Versuchsreihe schrittweise jeden dieser Versuche nachgeprüft. Ich theile diese kleine Versuchsreihe lückenlos mit und schildere nicht etwa bloss die gelungenen Versuche unter Hinweglassung zweifelhafter und negativer Ergebnisse. Es scheint mir in diesem Falle wesentlich zu sein, kein einziges Protokoll der Nachprüfung wegzulassen, damit sich der Leser ein eigenes Urtheil über die Sicherheit der Versuche bilden könne.

Zunächst sei ein Versuch der neuen Reihe angeführt, der zum Beleg für die Aufhebung des spontanen Flimmerns am überlebenden Herzen dient. Ich möchte dabei hervorheben, dass unsere Versuchsanordnung die Umschaltung von reiner Blutkochsalzmischung auf die sonst gleich zusammengesetzte, aber kampherhaltige Durchleitungsflüssigkeit ohne jede Unterbrechung der Durchblutung gestattet, und dass auch im Uebrigen alle anderen Versuchsbedingungen vor und während der Kampfereinwirkung völlig die gleichen bleiben.

Versuch 1 (2. Mai). Katzenherz. Nach wenigen Contractionen im Beginn der Durchblutung verfällt das Herz spontan in Flimmern. Heftigstes Flimmern dauert $10^1/_2$ Minuten lang, während Normalblut durchgeleitet wird. Als nach dieser Zeit der Vorrath an Normalblut erschöpft ist, wird auf Kampherblut umgeschaltet, auf 250 ccm Blutmischung 20 ccm mit Kampher gesättigte Kochsalzlösung enthaltend. Es dauert einige Zeit, bis das Kampherblut das in dem System noch enthaltene Normalblut verdrängt hat. Etwa $2^1/_2$—3 Minuten, nachdem das Kampherblut durchströmt, setzt das Herz mit kräftigem Schlagen zu rhythmischer Thätigkeit ein, die bis zum Ende des Versuches andauert. Durchleitungsdruck während des ganzen Versuches 25 mm Hg., Temperatur 36° C.

Vereinzelte Versuche dieser Art wären selbstverständlich durchaus nicht beweisend dafür, dass wirklich der Kampherzusatz zum Durchleitungsblut die Aufhebung des Flimmerns verursacht hat; das Flimmern konnte ja auch spontan gewichen sein. Schon Seligmann verfügte aber über etwa 20 einwandsfreie Versuche dieser Art, in denen spontan bei der Durchleitung flimmernde Herzen nach 10—15 Minuten langem Flimmern durch Kampherblut mehr oder weniger rasch zum Schlagen gebracht wurden. Seitdem wurde das Mittel zur bequemen Aufhebung des störenden Flimmerns auch bei Gelegenheit anderer Herzversuche noch öfters in unserem Institut angewendet und versagte bei unserer Anordnung mit wenigen Ausnahmen — nach meiner Erinnerung im Ganzen 2 oder 3 Fälle — niemals. Darnach dürfte ein zufälliges Zusammentreffen der Kampheranwendung mit spontaner Wiederherstellung der Herzthätigkeit höchst unwahrscheinlich sein. Nach einer sehr langen Dauer des Flimmerns (in Versuch 1 z. B. $12^1/_2$—13 Minuten) beobachtet man übrigens nur sehr selten spontane Wiederherstellung der rhythmischen Thätigkeit und irgend welche andere Massnahmen, wie z. B. die Abstellung der Durchleitung und Erstickung des Herzens sind während dieser Versuche absichtlich unterlassen worden, um das Bild nicht zu trüben. Die einzige Versuchsbedingung, die geändert wurde, war der

Ersatz der gewöhnlichen Blut-Kochsalzmischung durch eine solche, die 20 ccm mit Kampher gesättigter anstatt gewöhnlicher Kochsalzlösung enthielt. In anderen Versuchen hingegen hat Seligmann den Kampher erst auf das flimmernde Herz einwirken lassen, wenn die vorübergehende Erstickung des Herzens durch Sistirung der Durchleitung erfolglos geblieben war und das Herz bei erneuter Blutspeisung immer wieder dauernd flimmerte.

Schon Seligmann hat, um die Wirkung des Kamphers auf das Herzflimmern planmässiger zu studiren, Katzenherzen (in 9 Versuchen) durch die Reizung mit dem Inductionsstrom künstlich in Flimmern versetzt. Wir haben dabei im Gegensatz zu Winterberg, der für jedes Herzpräparat die minimale wirksame Stromstärke aufsuchte, immer einen gleich starken Strom benützt und zwar 500 Einheiten eines nach Kronecker geaichten und mit einen Leclanché-Element bespannten Inductoriums; 10—15 Einheiten waren auf der Zunge deutlich fühlbar. Die Reizung von der Dauer weniger Secunden ruft bei dieser Stromstärke bei jedem Katzenherzen heftiges Flimmern hervor. Die Zeit aber, wie lange das Flimmern die Anlagerung der Elektroden überdauert, ist bei den einzelnen überlebenden Katzenherzen individuell recht verschieden. Einzelne Herzen — nach unseren Erfahrungen sind es besonders Herzen älterer Thiere — flimmern schon nach einmaliger Reizung mit dem Inductionsstrom der genannten Stärke dauernd weiter, meist aber hält das Flimmern wenigstens viele Minuten lang an und nur selten — besonders kommt dies bei Herzen junger Thiere vor — zeigen die Herzen so wenig Neigung zum Flimmern, dass sie nach dem gleichen Reiz sogar weniger als eine Minute im Flimmern verharren. Im Falle die Herzen nun nach der Reizung lange flimmerten, auch so lange, als überhaupt kampherfreies Blut durchgeleitet wurde, immer wurden sie durch die Durchleitung kampherhaltigen Blutes alsbald zum Schlagen gebracht. In den anderen Fällen, in denen die Herzen vor der Kampherzufuhr weniger Neigung zum Flimmern zeigten und auf Reizungen nur länger oder kürzer, aber nicht dauernd flimmerten, war der Einfluss des Kamphers auf das Phänomen erst recht ein deutlicher, indem der gleiche Reiz an gleicher Stelle vor der Kamphereinwirkung immer einen ähnlichen Erfolg aufwies, nach der Durchleitung von Kampherblut aber eine ungleich geringere Wirkung hatte; das Flimmern überdauerte dann die Anlagerung der Elektroden weit kürzere Zeit als vorher, ja in ausgeprägten Fällen dauerte es nur so lange an, als die Elektroden anlagen.[1]) Diese Versuche Seligmann's sind seither noch öfters und immer mit dem gleichen Resultate von mir wiederholt worden. In der neuen Versuchsreihe habe ich 6 Versuche dieser Art angestellt, welche ich sämmtlich kurz anführe.

1) In einzelnen Fällen hat Seligmann (S. 26 seiner Dissertation „Ueber den Einfluss des Kamphers auf das Warmblüterherz“. Heidelberg. 1904) auch beobachtet, dass selbst während der Anlagerung der Elektroden an dem mit Kampferblut gespeisten Herzen das Flimmern ausbleiben kann und statt dessen nur beschleunigte und verkleinerte Pulse auftreten. Ich selbst konnte diese Beobachtung nicht wieder machen.

Zufällig weisen sie ganz gut die verschiedenen möglichen Typen des Versuchsausfalles auf.

Versuch 2 (2. August). Katzenherz. Seit 5 Minuten gute rhythmische Herzthätigkeit. 5 Uhr 10 Minuten durch 3 Secunden lange Reizung (500 Einheiten) an der vorderen Coronararterie im mittleren Drittel ihres Verlaufes in Flimmern versetzt. Während Normalblut durchfliesst bis 5 Uhr 19 Minuten, ununterbrochen heftigstes Flimmern (9 Minuten). 5 Uhr 19 Minuten auf Kampherblut (20 ccm gesättigte Kampher-Ringerlösung auf 250 ccm Blutmischung) umgestellt. 2 Minuten nach der Umschaltung, etwa $1^1/_2$ Minuten nach dem Durchfliessen des Kamphers setzt das Herz mit rhythmischen Schlägen ein. Erneute Reizung von 3 Sekunden Dauer an gleicher Stelle ruft 3 Minuten nach Wiederherstellung der Herzthätigkeit nur noch Flimmern von 10 Sekunden Dauer hervor.

Versuch 3 (2. August). Katzenherz. Nachdem das Herz einige Minuten hindurch gute rhythmische Thätigkeit registrirt hat, wird es 12 Uhr 35 Minuten durch $2^1/_2$ Secunden lang dauernde Reizung (500 Einheiten) zum Flimmern gebracht. Das Flimmern hält 1 Minute 40 Secunden lang an. Nach weiteren 2 Minuten guter Herzthätigkeit wird abermals 12 Uhr 38 Minuten in gleicher Weise 3 Secunden lang gereizt. Das Herz flimmert 2 Minuten lang während der Durchleitung von Normalblut, nach dessen Erschöpfung 12 Uhr 40 Minuten Kampherblut durchgeleitet wird; darnach beginnt es 55 Secunden nach der Umschaltung wieder zu schlagen. Darnach 12 Uhr 44 Minuten Reizung von 3 Secunden Dauer, 12 Uhr 45 Minuten ebenso von 3 Secunden Dauer, 12 Uhr 46 Minuten von 4 Secunden Dauer, 12 Uhr 48 Minuten von 4 Secunden Dauer, 12 Uhr 50 Minuten von 3 Secunder Dauer. Bei jeder Reizung flimmert das Herz nur so lange, als die Elektroden anliegen und beginnt dann sogleich wieder rhythmisch zu schlagen. 12 Uhr 52 Minuten endlich ruft eine Reizung von 5 Secunden Dauer Flimmern hervor, das aber nur 15 Secunden lang die Reizung überdauert, dann schlägt das Herz wieder rhythmisch. Durchleitungsdruck 30 mm Hg., Temperatur 37,5°.

Versuch 4 (5. August). Katzenherz. Seit einigen Minuten in rhythmischer Thätigkeit. Auf eine ca. 3 Secunden lange Reizung verfällt das Herz in dauerndes Flimmern. Während 16 Minuten der Durchleitung des Vorraths an Normalblut flimmert das Herz unausgesetzt. Die Durchblutungsgeschwindigkeit hat dabei sehr stark abgenommen, so dass nach Umschaltung auf Kampherblut dieses das Herz nur langsam erreicht. 9 Minuten nach der Umschaltung beginnt das Herz unter Kampher-einwirkung wieder zu schlagen, schlägt aber schlecht. Der Durchleitungsdruck wird von 30 mm Hg. auf 50 mm Hg. erhöht. Darnach zweimalige Reizung des Herzens in gleicher Weise wie vorher, jedesmal nur kurzdauerndes Flimmern von 5—7 Sec. Dauer. Temperatur 37,0°, Durchleitungsdruck 30—50 mm Hg.

Versuch 5 (24. Mai). Katzenherz, das 2 Minuten lang seine Contractionen verzeichnet hat. Reizung mit 500 Einheiten wie oben, darauf flimmert das Herz 4 Minuten lang, beginnt aber nach dieser Zeit spontan rhythmisch zu schlagen. Eine Minute darauf abermals gereizt, verfällt es wieder in Flimmern; nachdem $1^1/_2$ Minuten lang das Flimmern unter Normalblut fortgedauert hat, wird auf Kampherblut umgeschaltet. Eine Minute nach der Umschaltung setzt das Herz mit coordinirten Schlägen ein. Nach $1^1/_2$ Minuten rhythmischer Thätigkeit wird 6 mal hintereinander in gleicher Weise gereizt; das Herz flimmert zweimal je 8—10 Secunden lang und viermal nur so lange, als die Elektroden anliegen (3 Secunden). Temperatur 37°, Durchleitungsdruck 25 mm Hg.

Versuch 6 (4. August). Katzenherz. Nach etwa 2 Minuten rhythmischer Thätigkeit wird verschiedene Male hintereinander mit Pausen von $^1/_2$—1 Minuten mit dem gleichen Strom wie sonst, etwa 2—3 Secunden lang, gereizt. Das Herz flimmert nach den Reizungen zuerst 10 Secunden, dann 6 Secunden, dann 5 Secunden lang,

nach einer weiteren Reizung 1 Minute 20 Secunden lang, nach einer weiteren 1 Minute lang. Endlich wieder 10 und 12 Secunden lang. Nun wird Kampher durchgeleitet und nach etwa 3 Minuten langer Durchleitung wieder öfters in gleicher Weise gereizt. Das Herz flimmert darnach 12 Secunden, 20 Secunden, und von nun an nach 14 Reizen höchstens je 6 Secunden lang, also nur wenige Secunden länger, als die Elektroden anliegen. Temperatur 36°, Durchleitungsdruck 25 mm Hg.

Versuch 7 (14. August). Katzenherz. 12 Uhr 5 Minuten Beginn der Durchleitung; das Herz verfällt sogleich in spontanes Flimmern. 12 Uhr 11 Minuten wird die Durchleitung abgestellt, um das Herz durch Erstickung zur Ruhe zu bringen. 12 Uhr 20 Minuten Wiederbeginn der Durchleitung, nachdem das Herz zu flimmern aufgehört hat; das Herz schlägt darnach rhythmisch. 12 Uhr 24 Minuten wird es 2 Secunden lang gereizt und flimmert darnach dauernd. Während des Flimmerns wird 12 Uhr 32 Minuten auf Kampherblut umgeschaltet. 3 Minuten 40 Secunden darauf, also 11 Minuten 40 Secunden nach der Reizung beginnt das Herz 12 Uhr 35½ Minuten zu schlagen, 12 Uhr 40 Minuten wird es abermals zwei Secunden lang gereizt und flimmert darnach 1 Minute 40 Secunden. 12 Uhr 42 Minuten wieder 3 Secunden gereizt flimmert das Herz 1 Minute 30 Secunden. 12 Uhr 45 nach Reizung von 2 Secunden Dauer schlägt es schon nach 9 Secunden wieder, 12 Uhr 47 Minuten 3 Secunden lang gereizt flimmert es 1 Minute 20 Secunden. Temperatur 37°, Durchleitungsdruck 20 mm Hg.

Diese Versuche, in denen die Herzen vor der Kampherzufuhr auf die Reizung mit einem Inductionsstrom von bestimmter Stärke und Dauer verschieden lange Zeit flimmern, später aber unter der Kampherwirkung auf den gleichen Reiz hin nur weit kürzere Zeit oder nur so lange, als der Reiz selbst andauert, beweisen am besten, dass der Kampher die Widerstandsfähigkeit des Herzens gegen den flimmererzeugenden Reiz erhöht. Winterberg macht gegen die Beweiskraft dieser Versuche geltend, dass bei häufig wiederholtem Reiz eine Art Gewöhnung eintrete, so dass die späteren Reize nur schwächeres und kürzer dauerndes Flimmern zur Folge hätten. Für den von uns angewandten starken Reiz kann ich diese Erfahrung aber nicht bestätigen, da ich unter sonst gleichen Bedingungen auch bei öfterer Wiederholung eine Abschwächung seiner Wirksamkeit nicht eintreten sah. Die angeführten Versuche 6 und 7 zeigen das zur Genüge; wenn der Reizerfolg auch nicht bei jeder Reizung der gleiche ist, so ist der Unterschied vor und nach Kampher doch immer ein evidenter. Ein anderer Einwand Winterberg's, dass nicht die Kampherzufuhr, sondern die lange Dauer des vorhergehenden Flimmerns den Zustand des Herzens verändere und dasselbe für spätere Reizungen unzugänglicher mache, wird durch Versuch 5 und 7 widerlegt; in Versuch 5 bewirkt z. B. eine Minute nach 4 Minuten langem Herzflimmern eine Reizung abermals langdauerndes Flimmern; ebenso lange Zeit nach der Aufhebung des Flimmerns durch Kampherzufuhr sind hingegen die gleichen Reize unter dem Einfluss des Kampherbluts verhältnissmässig wirkungslos.

Es ist um so merkwürdiger, dass Winterberg diese Beobachtungen nicht bestätigen konnte, da sich die Versuche unter den von uns eingehaltenen Bedingungen als einfach und sicher erweisen. Für die Reizversuche Winterberg's muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass

er von unserer Anordnung in so fern abgewichen ist, als er die Widerstandsfähigkeit der Herzen nicht wie wir mit einem starken und unter allen Umständen wirksamen Inductionsstrom prüfte, sondern jedesmal erst den Minimalreiz aufsuchte, der das Flimmern eben hervorrief. Ich vermag nicht zu sagen, ob diese Abweichung von unserem Verfahren in den Versuchen Winterberg's die Beobachtung des Einflusses erschwert hat, den der Kampher unzweifelhaft auf die Auslösung des Flimmerns besitzt. Jedenfalls sind wir auch bei der Nachprüfung unserer früheren Resultate aus guten Gründen bei jener Anordnung geblieben, die sich zur Demonstration der Kampherwirkung einmal als geeignet erwiesen hat.

Noch weniger weiss ich den Grund dafür anzugeben, warum es Winterberg nicht gelang, die Aufhebung des spontanen oder künstlich hervorgerufenen Flimmerns durch Kampherdurchleitung zu beobachten. Da der Erfolg unter unseren Versuchsbedingungen als ein fast völlig sicherer gelten kann, so dürfte der negative Ausfall in Winterberg's Versuchen nur in, von den unsrigen abweichenden, Versuchsbedingungen bei der Durchströmung der Herzen begründet sein. In der That muss Winterberg's Methode der Durchleitung von dem von uns geübten Verfahren in etwas verschieden sein, denn Winterberg arbeitet selten mit einem Durchblutungsdruck unter 80 mm Hg, ja meist mit einem Durchblutungsdruck von 100 mm und darüber, während wir den Druck selten über 30 mm Hg zu steigern brauchen und dabei eine Durchflussgeschwindigkeit von etwa 10 ccm in einer Minute erzielen. Ich unterlasse es auf eine nähere Kritik dieser Verschiedenheiten einzugehen, obgleich die Bemerkung Winterberg's, dass „das Langendorff'sche Präparat auch bei gleichbleibendem Druck und bei constanter Temperatur plötzlich und scheinbar spontan seine Contractionen zu vergrössern vermag (S. 183)" zu einer solchen Kritik herausfordert. Bei unserer Versuchsanordnung kommen solche spontanen Veränderungen der Contractionsgrösse — wie schon öfter bemerkt — niemals vor.

Ich wende mich nunmehr zu der Versuchsreihe an im Kreislauf schlagenden Hundeherzen, aus der ich im Anschluss an Seligmann's Versuche am überlebenden Herzen den Schluss gezogen habe, dass der Kampher auch am lebenden Herzen die Widerstandsfähigkeit gegen den Flimmern erzeugenden Inductionsstrom erhöht. Ich wandte, um das Verhalten des Hundeherzens gegen den Inductionsstrom im normalen Zustande und nach intravenöser Kamphereinführung zu vergleichen, immer die Stromstärke von 500 Einheiten des nach Kronecker geaichten und mit einem Leclanchè-Element bespannten Inductoriums und eine Reizungsdauer von 2 bis 3 Secunden an. Nach den zahlreichen Erfahrungen Kronecker's[1]) führt schon die einmalige Reizung mit dieser Stromstärke bei ausgewachsenen Hunden stets zum Flimmern, das bis zum Absterben des Herzens andauert. Wenn der Kampher auch nur in vereinzelten Fällen das Herz vor der tödtlichen Wirkung einer solchen Reizung zu schützen vermag, so ist seine Wirkung er-

1) H. Kronecker, Zeitschrift für Biologie. Bd. 16. S. 529. 1896.

wiesen. In der That verträgt das Hundeherz aber nicht bloss in vereinzelten Fällen, sondern in ihrer überwiegenden Mehrzahl nach der Kampherzufuhr eine solche Reizung, die sonst unbedingt tödlich wäre. Winterberg hat auch bei der Nachprüfung dieser Versuche eine etwas abweichende Methode bevorzugt, indem er in öfters wiederholten Reizungen mit steigender Stromstärke für die Herzen unter Kampherwirkung, sowie für normale, den Minimalreiz aufsuchte, der das Flimmern zu erzeugen vermochte. Ausserdem arbeitete Winterberg am suspendirten Herzen. Dabei fand er, dass sich bei vorsichtiger Abstufung des Reizes vor der Auslösung des eigentlichen Flimmerns ein Zustand des „Wogens" beobachten liess, aus dem sich auch normale Herzen (ohne vorhergehende Kamphergabe) erholen können. Winterberg glaubt, dass ich es in meinen Kampherversuchen mit diesem Stadium zu thun gehabt hätte, d. h. dass in diesen Fällen die von mir angewandte Stromstärke zufällig nur zur Auslösung solchen „Wogens" genügt hätte, das auch ohne Kampher wieder in Erholung übergehen kann. Im Zusammenhang damit bemängelt Winterberg, dass ich die Anzahl meiner ohne Kampher angestellten Controllversuche anzugeben unterlassen habe. Ich habe solche in der That für unnöthig gehalten, weil ich es nach den Erfahrungen Kronecker's an mehr als 200 Hundeherzen für eine ausgemachte Thatsache halte, dass die Herzen ausgewachsener Hunde schon nach einmaliger Reizung mit einem Inductionsstrom von 500 Einheiten ausnahmslos bis zum Tode flimmern. Ich hatte deshalb in der früheren Versuchsreihe auch nur geprüft, ob die intravenöse Injection der grossen zur Lösung des Camphers nöthigen Alkoholmenge an dieser für normale Hundeherzen festgestellten Thatsache etwas ändert. In drei Controllversuchen mit Alkohol habe ich aber ebenso wenig Erholung von der erstmaligen Reizung eintreten sehen, als Kronecker am normalen Hundeherzen. Dagegen erholten sich die Herzen in sieben Kampherversuchen regelmässig von der ersten Reizung und ertrugen meist sogar mehrere Reizungen hintereinander. Durch Inspection des blossliegenden Herzens wurde dabei jedesmal der Eintritt pausenlosen und heftigen Flimmerns constatirt; dasselbe überdauerte aber die Reizung immer nur kurze Zeit.

Um nun dem Einwande Winterberg's zu begegnen, dass sich die Hundeherzen unter den von mir eingehaltenen Versuchsbedingungen auch ohne Kampherzufuhr von der erstmaligen Reizung hätten erholen können, habe ich nunmehr in der neuen Versuchsreihe noch eine Anzahl von Controllexperimenten angestellt. Es zeigte sich dabei, dass ich im Rechte war, wenn ich geglaubt hatte, mir dieselben ersparen zu können, und mich auf die Angaben Kronecker's, eines in der Beobachtung des Flimmerphänomens so erfahrenen Forschers, verliess. Vier neue Controllversuche an normalen Hunden und zwei nach intravenöser Alkoholzufuhr ergaben ausnahmslos, dass die Herzen nach einmaliger Reizung mit dem Inductionsstrom der genannten Stärke bis zum Absterben fortflimmerten. Die Dauer der Reizung betrug in diesen Versuchen $1^1/_4$ bis $2^3/_4$ Secunden.

Versuch 8 (26. April). Hund 5 kg. Nach vorheriger Morphingabe (8 mg pro Kilo) Aethernarkose, Carotis mit dem Kymographion verbunden, Blosslegung des Herzens, künstliche Respiration, Aether abgestellt. Blutdruck 110, Reizung von $2^1/_2$ bis $2^3/_4$ Secunden Dauer (500 Einheiten), Flimmern bis zum Absterben des Herzens.

Versuch 9 (26. April). Hund 7 kg. Gleiche Vorbehandlung (Morphin, Aether). Nach der Blosslegung des Herzens Blutdruck 130. Reizung von $1^1/_2$—2 Secunden Dauer. Herz flimmert bis zum Absterben fort.

Versuch 10 (28. April). Hund $5^1/_2$ kg. Ebenso vorbereitet. Blutdruck 160. Reizung von nur $1^1/_4$ Secunden Dauer. Herz flimmert bis zum Absterben fort.

Versuch 11 (1. Mai). Hund 7,5 kg. Ebenso vorbereitet. Blutdruck 95. Reizung von nur 1—$1^1/_4$ Secunden Dauer. Herz flimmert bis zum Absterben fort.

Versuch 12 (14. Mai). Hund 15 kg. Erhält innerhalb 20 Minuten 45 ccm 40proc. Alkohol intravenös. Blosslegung des Herzens. Blutdruck 140. Einmalige Reizung von $1^1/_2$—2 Secunden Dauer. Herz flimmert bis zum Absterben fort.

Versuch 13 (25. April). Hund 12,5 kg. Ebenso narkotisirt. Innerhalb 15 Minuten werden 40 ccm 40proc. Alkohol intravenös eingeführt. Blosslegung des Herzens. Blutdruck 120. Einmalige Reizung von $1^1/_2$ Secunden Dauer. Herz flimmert bis zum Absterben fort.

Die Kampherversuche der neuen Reihe fielen dagegen wir folgt aus:

Versuch 14 (15. Mai). Hund 12 kg. 6 mg Morphin pro Kilo. Aethernarkose. Innerhalb 15 Minuten werden 30 ccm 1proc. Kampher in 40proc. Alkohol gelöst (=0,3 Kampher), intravenös injicirt. Blosslegung des Herzens, künstliche Respiration. 5—6 Minuten nach Beendigung der Kampherzufuhr bei einem Blutdruck von 120 wird $1^1/_2$—2 Secunden lang gereizt. Das Herzflimmern überdauert die Reizung nur wenige Secunden. 2 Minuten darauf abermals Reizung von längerer Dauer, 3—4 Secunden lang, Herz flimmert darauf bis zum Tode.

Versuch 15 (26. Juli). Hund 10 kg. Aethernarkose. Innerhalb 8 Minuten werden 20 ccm 1 proc. Kampherlösung intravenös eingeführt (= 0,2 Kampher). Während der Injection erfolgt plötzlicher diastolischer Herzstillstand, das Herz wird durch Massage wieder zum Schlagen gebracht. Bei einem Blutdruck von nur 30 mm Hg wird die Reizung mit 500 Einheiten und von einer Dauer von 2 Secunden zweimal hintereinander ertragen. Erst die dritte Reizung führt zu dauerndem Flimmern.

Versuch 16 (31. Juli). Hund 14 kg. In gleicher Weise vorbereitet. Innerhalb 12 Minuten werden 40 ccm 1 proc. Kampherlösung (=0,4 Kampher) in die Vene eingeführt. Der Blutdruck steigt dabei von 140 auf 190 mm Hg. Blosslegung des Herzens. Bei einem Blutdruck von 165 mm Hg Reizung von $1^1/_2$ Secunden Dauer. Trotz Kamphergabe flimmert das Herz bis zum Tode.

Versuch 17 (1. August). Hund 5,5 kg. In gleicher Weise vorbereitet. Innerhalb 5 Minuten werden 15 ccm 1proc. Kampherlösung (= 0,15 Kampher) intravenös injicirt. Blosslegung des Herzens. 4 Minuten nach beendigter Kampherinjection erste Reizung von 1 Secunde Dauer. Deutliches Flimmern überdauert die Reizung nur 2—3 Secunden lang. Eine halbe Minute später zweite Reizung von $1^3/_4$ Secunden Dauer; das Herz setzt nach einem Flimmern von wenigen Secunden wieder mit neuen Pulsen ein. Dritte Reizung 1 Minute später von $1^1/_4$ Secunden Dauer; das Herz flimmert nur wenige Secunden länger als die Reizung andauert. Vierte Reizung $^1/_2$ Minute später von 2 Secunden Dauer; stärkstes Flimmern dauert 10—11 Secunden lang, worauf das Herz wiederum mit neuen kräftigen Pulsen einsetzt. Die fünfte Reizung $1^1/_2$ Minuten darauf von $1^3/_4$ Secunden Dauer führt zum tödlichen Flimmern.

Von den neuen Kampherversuchen ist demnach einer (Versuch 16) negativ ausgefallen: Versuch 15 kann wegen der eingetretenen Schädigung

des Herzens nicht als einwandsfrei gelten, hingegen zeigt Versuch 17 besonders schön das Resultat der früher mitgetheilten Versuche, und Versuch 14 ist gleichfalls beweisend, obgleich eine zweite aber besonders lang dauernde Reizung hier zum tödlichen Flimmern führt. Im Ganzen liegen also 11 Kampherversuche nach unserer Versuchsordnung am Hunde vor, von denen nur einer negativ ausgefallen und ein zweiter nicht einwandfrei verwerthbar ist, während die anderen sämmtlich mehr oder weniger deutlich die stärkere Widerstandsfähigkeit des Herzens gegen die Auslösung des Flimmerns erweisen und mit den von mir hier neuerdings ohne Kampher angestellten sechs Controllversuchen auf das Schärfste contrastiren, da in den Controllversuchen bei gleichem Verfahren die erstmalige Reizung immer zum Absterben unter Flimmern führte.

Ueberblicken wir nochmals die kleine neue Versuchsreihe, über die hier berichtet ist, so hat dieselbe eine zweifellose Bestätigung unserer früheren Versuche ergeben. Selbstverständlich gilt aber die Behauptung, dass der Kampher das Flimmern des überlebenden Herzens aufhebt und die Auslösung des Flimmerns am überlebenden, sowie am lebenden Herzen erschwert, nur für die von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen. Wir waren bestrebt dieselben möglichst genau zu schildern. Wenn es Winterberg dennoch nicht gelang, unsere Beobachtungen zu bestätigen, so kann dies nur an den abweichenden Versuchsbedingungen liegen, unter denen er gearbeitet hat.

Im Uebrigen stimme ich Winterberg darin bei, dass die Beobachtungen über die Wirkung des Kamphers auf das Herzflimmern für sich allein nicht ausreichen würden, den Kampher als ein Herzmittel zu charakterisiren; dazu sind unsere Kenntnisse über das Wesen des Herzflimmerns zu ungenügende. Erst wenn man alle Erfahrungen über die Wirkungen des Kamphers auf das Warmblüterherz mit den zweifellosen Resultaten am Froschherzen und insbesondere am pathologisch geschwächten Froschherzen (vgl. die Untersuchungen von Böhme[1]) zusammenhält, ergiebt sich der Schluss, dass die Hauptwirkung des Mittels auf gewisse reizempfangende Apparate im Herzen gerichtet ist.

1) A. Böhme, Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 52. S. 346. 1905.

XLV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Beiträge zur Kenntniss der Gicht.

VII. Ergänzungen zu unseren früheren Veröffentlichungen über die Beziehungen zwischen Harnsäure und Amidosäuren.

Von

H. Kionka und **E. Frey.**

Es lag nicht in unserer Absicht, diese „Ergänzungen" als eine besondere Arbeit zu publiciren; wir wollten sie gelegentlich einer späteren Veröffentlichung über Fragen aus dem Gebiete der Gichtlehre nur anhangsweise erwähnen. Indessen zeigt uns die soeben erschienene zweite Auflage des klassischen Werkes von Ebstein (1) über die Natur und Behandlung der Gicht, dass selbst dieser Autor sich durch eine vor einiger Zeit gegen unsere Ansichten erhobene unbegründete Einwendung zu einer unrichtigen Beurtheilung unserer Anschauungen hat verleiten lassen. Wir können daher nicht länger mit unseren Nachträgen und Bemerkungen zurückhalten.

Wir hatten in unseren Veröffentlichungen (2) gezeigt, welch' grossen Einfluss die Anwesenheit von Glycocoll auf die Ausfällbarkeit von Uraten auszuüben im Stande ist, und dadurch eine Erklärung für das Auftreten der Uratablagerungen beim Gichtiker zu geben versucht. Es bestand aber damals noch die allgemeine Ansicht, dass sich Glycocoll, ebenso wie andere Amidosäuren, nur in spärlicher Menge beim Abbau höherer N-haltiger Producte im Organismus bilde, weshalb wir an die Harnsäure als die Hauptquelle für das Glycocoll beim Gichtiker dachten. Diese Ansicht schien eine Bestätigung zu finden durch die Untersuchungen von Ignatowski (3), wonach nur beim Gichtiker und Leukämiker grössere Mengen Glycocoll im Harn ausgeschieden werden sollten. Inzwischen erschienen die Arbeiten von Magnus-Levy (4), R. Cohn (5) und Wiechowski (6), welche übereinstimmend zu dem Schlusse kamen, dass beim Pflanzenfresser wenigstens (Kaninchen und Schaf) wohl das gesammte Eiweiss über Glycocoll als Zwischenproduct abgebaut würde. Samuely (7) hält es auch beim Menschen für ein Product des intermediären Stoffwechsels. Unter diesen Umständen erschien es sehr merkwürdig, dass nicht auch unter anderen Verhältnissen und nicht bloss bei Anwesenheit grösserer Harnsäuremengen im Blute, wie es beim Gichtiker

und Leukämiker der Fall ist, Amidosäuren im Harn erschienen. Es war daher nicht überraschend, als kurz darauf Embden und sein Mitarbeiter Reese (8) fanden, dass bei einer geringen Modification der von Ignatowski angewandten Bestimmungsmethode von Fischer-Bergell es gelänge, in jedem Harn, auch beim Gesunden, erhebliche Mengen von Amidosäuren nachzuweisen.

Es entspann sich nun eine längere Debatte über den Werth der Methode zur klinischen Harnuntersuchung und über die Bedeutung der von Embden vorgeschlagenen Modification. Auch wir haben in mannigfacher Weise diese Methoden versucht, kamen aber ebenfalls zu dem Schlusse, dass, wie Bergell (9) selbst sagt, diese ursprünglich präparativen Methoden gar nicht zur analytischen Verwendung im klinischen Laboratorium geeignet sind, dass man vor Allem vergleichbare quantitative Resultate damit nicht erzielen könne. Es ist dabei nach unseren Erfahrungen ganz gleichgültig, ob man schwach alkalisch, wie Ignatowski, oder bei starker Alkalescenz, wie es Embden vorschlägt, die Reaction zwischen der Amidosäure und dem β-Naphtalinsulfochlorid geschehen lässt. Bei ganz stark alkalischer Reaction wird die Ausbeute sogar eine viel schlechtere. Entschieden aber müssen wir nach unseren Erfahrungen das quantitative Abwägen und Vergleichen der zunächst erhaltenen amorphen Rohproducte zurückweisen, da dieselben ganz uncontrollirbarer Zusammensetzung sind und daher nicht mit einander verglichen werden dürfen. Auch eine Stickstoffbestimmung aus derartigen Mischproducten sagt natürlich nichts.

Auch die von Neuberg und Manasse (10) neuerdings vorgeschlagene Bestimmungsmethode mittelst Naphtyl-i-cyanat haben wir versucht, ohne damit bessere Resultate zu erhalten.

Wir befanden uns ja ausserdem in der schwierigen Lage, dass es sich bei unseren Thierversuchen manchmal um verhältnissmässig kleine Thiere und daher um die Verarbeitung und Bestimmung recht kleiner Mengen von Amidosäuren handelte.

Es war daher unser Bestreben, die Methode wenigstens so zu gestalten, dass sie einen qualitativen Nachweis möglichst kleiner Mengen gestattete. Wir mussten deshalb von vornherein von einer Identificirung der „Rohproducte" absehen und unser Bestreben musste dahin gehen — wenn auch unter grossen Verlusten — möglichst reine krystallinische Producte zu erhalten. Das gelingt auch in vielen Fällen. Die Modification von Embden liefert dagegen sehr wenig krystallinisches Product. An eine Elementaranalyse der bei unserem sehr geringen Ausgangsmaterial natürlich häufig nur sehr spärlichen Productmengen war nicht zu denken. Selbst zur Wägung und einfachen N-Bestimmung reichten dieselben meist nicht aus. Wir mussten uns daher darauf beschränken, den Schmelzpunkt zu bestimmen und vor Allem die Krystallform zu untersuchen. Namentlich die letztere Bestimmung gab sehr brauchbare Resultate. Man konnte deutlich das β-Naphtalinsulfoglycocoll in seinen typischen Krystallen[1]) auch unter eventuell noch beigemengten Ver-

1) Lange, abgebrochene Nadeln, in büschelförmiger Anordnung.

unreinigungen, die nicht krystallinisch waren oder anders krystallisirten, herauserkennen. Solche Verunreinigungen in einigermaassen grösserer Menge störten aber natürlich den Schmelzpunkt ausserordentlich. Vor Allem war bei Bestimmungen aus Harn das sich nebenbei immer bildende Naphtalinsulfoamid höchst störend. Man erkannte die Anwesenheit grösserer Mengen stets an einer starken Verschiebung des Schmelzpunktes nach oben, und mikroskopisch im krystallinischen Niederschlag war es deutlich durch seine charakteristischen rhombischen Plättchen von den buschelförmig angeordneten Nadeln des β-Naphtalinsulfoglycocolls zu unterscheiden. Eine völlige Beseitigung des Amids durch wiederholtes Lösen des Niederschlages durch Ammoniak und Wiederausfällen durch Säure ist bei den kleinen, uns zur Verfügung stehenden Mengen nicht immer zu erreichen. Das Amid ist eben in Spuren auch in Ammoniak löslich und erscheint daher immer wieder.

Im Harn ist es deshalb in vielen Fällen auch bei dieser Art des Arbeitens nicht möglich, Glycocoll nachzuweisen. Sonst ist aber diese Methode sehr empfindlich; sie zeigt in wässrigen Lösungen unter Umständen noch einen Glycocollgehalt von 0,01 pCt. mit Sicherheit an.

Viel leichter als im Harn gelingt der Nachweis im Blute.

Wir stellten zur Ergänzung der früheren Versuche des einen von uns (11) folgende Versuche an:

In 8 Liter Wasser wurden 21,6 g Harnsäure suspendirt und Li OH in Substanz bis zur Lösung (bei schwach alkalischer Reaction) zugefügt. Diese Lösung wird mit Chloroform versetzt und auf 40° erwärmt. Dazu werden 5600 ccm frisches, defibrinirtes, warmes Hammelblut gesetzt und die Mischung 24 Stunden bei 40° stehen gelassen. Mit der β-Naphtalinsulfochlorid-Methode nach Fischer-Bergell lässt sich nach Enteiweissen ein Rohproduct darstellen, welches mikroskopisch neben amorphen Tröpfchen einzelne sehr schöne Büschel, aus langen Nadeln bestehend, enthält. Nach einmaligem Umkrystallisiren erhält man eine Trübung aus dicken Wolken, welche mikroskopisch ein einheitliches Präparat darstellt und sich aus langen Nadeln zusammensetzt, welche sich bei NH_3-Zusatz sofort lösen. Getrocknet schmilzt dieser Niederschlag bei 154° (uncorr.). Der Aethylester dieses Präparates besteht aus langen, dünnen Nadeln, deren Menge zur Schmelzpunktbestimmung nicht ausreicht.

Zur Controle werden 2500 ccm desselben Blutes mit 4 Litern Wasser bei 40° unter Chloroformzusatz stehen gelassen. Es tritt am Schlusse der Glycocollbestimmung keine Trübung auf.

Ausserdem werden 2 Liter Blut nach der Modification von Embden (7) mit β-Naphtalinsulfochlorid behandelt; es resultirte ein reichlicher Niederschlag, der makroskopisch lange Krystalle darbot, mikroskopisch aber aus lauter Rhomben bestand. Schmelzpunkt 218°, unlöslich in NH_3 (Amid). — Macht man 2 Liter Blut mit NaOH stark alkalisch und lässt diese Mischung 24 Stunden bei 40° stehen und bearbeitet darauf diese Flüssigkeit nach Ignatowski, so erhält man mit β-Naphtalinsulfochlorid keine Verbindung.

Damit ist also der Beweis geliefert, dass thatsächlich, wie es schon von Frey (11) festgestellt war, im Blute nach einigen Stunden Glycocoll

auftritt, wenn demselben vorher Harnsäure zugesetzt war, dass aber dieser Befund nicht zu erheben ist, ohne Harnsäurezusatz.

Damit ist auch zugleich der oben schon erwähnte Einwand von Abderhalden und Schittenhelm (12) zurückgewiesen. Die Autoren geben an, sie hätten die Versuche von Frey „wiederholt". Das haben sie aber in Wirklichkeit garnicht gethan, sondern sie haben mit einer gewogenen Menge von Harnsäure versetztes Blut mehrere Stunden im Brutschrank stehen gelassen und dann den Harnsäuregehalt bestimmt. Das zwischen dieser Bestimmung uud der ursprünglich zugesetzten Harnsäuremenge sich ergebende Deficit nahmen sie dann als die vom Blute zerstörte Harnsäuremenge an und berechneten hieraus die daraus möglicherweise entstehende Glycocollmenge, die sie als zu gering zum exacten Nachweise bezeichnen. Die Autoren haben also nichts weiter gemacht, als die bekannten, schon vor Jahren in viel sorgfältigerer Weise von Klemperer (13) angestellten Versuche wiederholt, in welchen dieser die urolytische Fähigkeit des Blutes zeigte. Die Autoren hätten also ihre Berechnung einfach auf Grund der Versuche Klemperer's anstellen können und wären dabei sogar zu noch niedrigeren Zahlen gekommen. Aber nach dem oben Mitgetheilten müssen wir eine derartige Beweisführung als unstatthaft zurückweisen. Denn einmal kann man thatsächlich — zwar nicht elementaranalytisch, aber doch, wie oben gezeigt, völlig einwandfrei! — Glycocoll in viel kleineren Mengen, als Abderhalden und Schittenhelm annehmen, in Lösungen nachweisen. Sodann aber kann ein Versuch der Art, wie ihn jene Autoren angestellt haben, garnicht gegen die von uns gefundene Thatsache herangezogen werden, dass im überlebenden Blute nach Harnsäurezusatz Glycocoll auftritt, das sonst niemals darin zu finden ist. Denn wenn man auch zu der Vermuthung neigt, das gefundene Glycocoll entstamme alles der zugesetzten Harnsäure, so sind auch noch folgende Möglichkeiten mit in Betracht zu ziehen:

1. Die Harnsäure wirke zerstörend auf die Eiweisskörper des Blutes, und aus deren Abbau stamme das Glycocoll. (Diese Ansicht ist kürzlich auch von Cohn (5) ausgesprochen worden.)

2. Die Anwesenheit der Harnsäure verhindere den weiteren, normalen Abbau des aus den Eiweisskörpern des Blutes stammenden Glycocolls.

Unter diesen Umständen ist der Versuch von Abderhalden und Schittenhelm in keiner Weise beweisend. Die Thatsache, dass im überlebenden Blute nach Harnsäurezusatz Glycocoll auftritt, bleibt demnach als unwiderlegt bestehen.

Ein weiterer Einwand von Abderhalden und Schittenhelm richtete sich gegen den Nachweis von Frey, dass im gequetschten Knorpel gleichfalls Glycocoll zu finden sei. Auch gegen diesen Einwand ist alles das anzuführen, was wir oben über die Empfindlichkeit des Nachweises gesagt haben. Hauptsächlich wenden aber gegen diesen Versuch die Autoren ein, dass neben Glycocoll auch noch andere Amidosäuren entstanden und im Nachweise mit aufgetreten sein müssten. Dies geben wir ohne Weiteres zu. Gewiss werden in vielen Fällen das Glycocoll

noch andere Amidosäuren begleiten, nur ist unter ihnen das Glycocoll am leichtesten zu bestimmen. Aber nach den Darlegungen von Frey (14) müssen sich diese im Organismus physikalisch-chemisch der Harnsäure gegenüber genau so verhalten, wie Glycocoll, das man eben nur seiner leichteren Reactionsfähigkeit mit den angewandten Reagentien wegen stets am leichtesten wird erkennen und nachweisen können.

Es mag hier auch auf eine inzwischen aus dem Hofmeister'schen Institut hervorgegangene Arbeit von Almagia (15) hingewiesen werden, welche die Absorption des Knorpelgewebes für Harnsäure behandelt.

Almagia legte Knorpelstückchen in neutral oder ganz schwach alkalisch reagirende Uratlösungen und fand, dass der Gehalt der Lösung an Harnsäure abnahm. Dabei nahmen die Knorpelscheiben ein fleckiges, getrübtes Aussehen an und man erkannte mikroskopisch deutliche Krystallprismen. Dieser Absorptionsvorgang ändert sich mit der Temperatur, bei 37° wird sehr viel mehr Harnsäure aufgenommen, als bei 6°. Almagia unterscheidet mit Recht zwei Theilvorgänge: „1. Die Absorption der Urate, die mit der Aufnahme von krystalloiden und colloiden Stoffen durch Colloide in eine Reihe zu stellen ist. 2. Das Auskrystallisiren der aufgenommenen Urate, das einerseits die Aufnahme weiterer Uratmengen ermöglicht, andererseits geeignet ist, die normale Beschaffenheit des Knorpelgewebes mechanisch zu zerstören."

Wenn sich der erste Vorgang aus dem „Vertheilungsgesetz" am einfachsten erklärt, so bereitet das Ausfallen der Urate der Annahme einer besseren „Löslichkeit" der Urate im Knorpelgewebe als im Wasser Schwierigkeiten. Wir sind geneigt, das Auskrystallisiren der Harnsäure auf das entstehende Glycocoll zurückzuführen, welches die Urate niederschlägt und so wieder ein Concentrationsgefälle nach dem Knorpel zu schafft; alle diese Umsetzungen verlaufen aber bei höherer Temperatur schneller, als bei niedriger (s. o.), während ein Auskrystallisiren aus einer Lösung bei tiefer Temperatur schneller vor sich gehen müsste.

So können wir die thatsächlichen Einwendungen Abderhalden's und Schittenhelm's ohne Weiteres zurückweisen. Wir müssen aber den Autoren noch einen Vorwurf machen. Dieselben ziehen aus ihrer vermeintlichen Widerlegung der angeführten Versuche von Frey den weitgehenden Schluss: „Es existirt somit kein einziger Versuch, der die Theorie von Kionka stützen würde, und die Frage nach der Aetiologie der Gicht ist so offen wie nur je."

Aus diesem Satze geht hervor, dass die genannten Autoren die Arbeiten, die sie sogar angreifen, garnicht ordentlich gelesen haben können. Sonst würden sie gesehen haben, dass die „Theorie" darin entwickelt worden ist auf Grund ganz anderer Ueberlegungen und nicht fussend auf die beiden von ihnen angegriffenen Versuche. Dieselben sind vielmehr erst in einer späteren Arbeit, nachdem schon in einer vorausgehenden Abhandlung die ganze Theorie entwickelt ist, mitgetheilt.

Die von uns entwickelte Theorie der Gicht bleibt also nach wie vor auf Grund der aus den Thatsachen gezogenen Schlüsse und angestellten Ueberlegungen unwiderlegt bestehen.

Nach dem oben Gesagten scheint ein principieller Unterschied in den Ausscheidungsverhältnissen der Aminosäuren zwischen dem Gichtiker und dem Normalen nicht zu bestehen, wie dies auch aus den neueren klinischen Untersuchungen von Forssner (16) hervorgeht. Indessen ist dies ja auch garnicht der Kernpunkt der Frage, ebenso wenig wie es darauf ankommt, ob das Blut als solches Harnsäure zu Glycocoll abbaut, wie es von Klemperer (13) u. A. angenommen, von Ebstein (1) u. A. bestritten wird. Fest steht jedenfalls nach den bekannten Untersuchungen von Wiener u. A., dass in der Leber und den Nieren vieler Thiere Harnsäure zu Glycocoll abgebaut wird. Für das menschliche Nierengewebe ist dies ebenfalls neuerdings von Pfeiffer (17) nachgewiesen worden. Fest steht ferner nach den Untersuchungen von Gottlieb, Loewi u. A., dass in der Leber verschiedener Thiere ein Ferment vorkommt, welches Glycocoll und wohl auch andere Amidosäuren weiter zu Harnstoff oder einem diesem ähnlichen Körper abbaut. Da nun nach Zerstörung des Lebergewebes durch Phosphor oder andere Gifte oder krankhafte Processe auch beim Menschen grössere Mengen von Amidosäuren im Harn auftreten, so muss man wohl auch beim Menschen die Thätigkeit des Abbaus der Amidosäuren in die Leber verlegen. Diese Function muss eine sehr intensive sein. Denn es können vom Organismus sehr grosse Mengen zugeführter Amidosäuren verarbeitet werden, wie die Versuche von Stolte (18) u. A. zeigten. Die Leistung derselben ist noch um so höher einzuschätzen, wenn wir annehmen müssten, dass der normale Abbau aller Eiweisskörper über das Glycocoll geschehe, da doch stets nur Spuren im Harn ausgeschieden werden.

Unter diesen Umständen dürfen wir aber auch nicht annehmen, dass dem Gichtiker im Gegensatz zum Normalen die Fähigkeit, Amidosäuren abzubauen, ganz abhanden gekommen wäre; alsdann müsste man bei dieser Krankheit stets ganz ungeheure Mengen von Amidosäuren im Harn finden, was aber nicht der Fall ist. Wir müssen daher für den Gichtiker nicht eine absolute, sondern nur eine relative Insufficienz in dieser Function annehmen. So wird es auch verständlich, dass zeitweilig bei einem solchen Individuum die — wenn auch gegen die Norm verminderte — Function doch für den momentanen Bedarf ausreichen kann, das eine Mal also — bei relativ hohem Unvermögen — grosse, das andere Mal — bei relativ genügender Leistung der Amidosäuren abbauenden Thätigkeit — nur geringe Mengen im Harn auftreten. Die absoluten Zahlen der Amidosäurenausscheidung werden daher kein Bild über die Grösse der betreffenden Function geben, da die absolute Inanspruchnahme derselben wechselt.

Es lag nahe, zu versuchen, künstlich das Abbauvermögen für Amidosäuren relativ ungenügend zu gestalten. Dies kann man ja einfach dadurch erreichen, dass man grosse Mengen z. B. von Glycocoll auf einmal in den Körper einführt, wie dies Stolle (18) durch intravenöse Infusion von Glycocolllösungen am Kaninchen, Salkowski (19) durch Beibringung sehr grosser Mengen von Glycocoll per os am Hunde erreicht haben. Wir versuchten dies durch eine dauernde Beeinflussung zu bewirken, und zwar durch die Ernährung.

Wir beobachteten die Ausscheidungen der Amidosäuren an Hunden, die theils bei Mischfutter, theils — von Geburt an — bei reiner Fleischkost gehalten waren, bei Einführung verschiedener Mengen von Glycocoll und ohne dieselbe.

Aus dem Harn von Hunden, die mit gewöhnlicher Mischkost ernährt waren, haben wir in 37 Versuchen keine Spur von Glycocoll finden können; im Rohproduct waren Nadeln nicht zu entdecken und nach Reinigung (z. B. zur Beseitigung von Amid) erhielten wir keinen Niederschlag mehr. Wenn wir den Schmelzpunkt des Rohproducts bestimmten, so erhielten wir Werthe von 200—220°, was für amidreiche Gemische sprechen würde.

Dagegen gelingt es aus dem Harn von Hunden, welche reine Fleischkost durch längere Zeit (1/2 Jahr) erhalten hatten, mitunter mikroskopisch sichtbare Nadeln zu erhalten, deren Schmelzpunkt einmal (Hund I 11100 g) bei 154° lag. Verestert bilden sich schöne lange Nadeln. Nach Eindamplen des 6tägigen Harnes dieses Hundes im Vacuum waren die Nadeln des β-Naphtalinsulfoglycocolls zwar deutlich zu sehen, aber eine zu weiterer Analyse ausreichende Menge liess sich nicht erhalten. Auch ein zweiter Hund von 6000 g, welcher ebenfalls 1/2 Jahr ausschliesslich mit Fleisch ernährt war, lieferte nach Eindampfen des 4tägigen Harnes die typischen Krystallnadeln im mikroskopischen Bilde.

Um die Fähigkeit des Glycocollabbaues bei künstlicher Zufuhr zu prüfen, erhielten diese beiden Hunde je 15 g Glycocoll subcutan und desgleichen 2 Controllthiere, die mit gemischter Kost ernährt waren. Der Fleischhund I (11100 g) lieferte einen Harn, in dem mit der β-Naphtalinsulfochloridmethode deutliche Nadeln bei mikroskopischer Betrachtung zu erhalten waren. Aber grössere Mengen als Spuren von Glycocoll traten auch danach nicht im Harn auf. (Die Schmelzpunkte der Rohproducte lagen an verschiedenen Tagen nach der Eingabe bei 185°, 183° und 195°.)

Der kleine Hund II (6000 g) lieferte, wie zu erwarten war, eine grössere Menge Glycocoll (0,3522 g) von typischem Aussehen und vom Schmelzpunkt 156° (uncorrigirt) am ersten Tage nach der Zuführung von 15 g Glycocoll, ein Befund, der schon von Salkowski (19) erhoben worden ist.

Die beiden Controllhunde von je 9250 g, die also beide kleiner waren, als der Fleischhund I, liessen aber in ihrem Harn nach der subcutanen Beibringung von 15 g Glycocoll trotzdem keine Spur Glycocoll erkennen. Ein Rohproduct, das sich gewinnen liess, schmolz bei 218° (Amid).

Somit lässt sich aus dem Harn von Hunden, welche längere Zeit ausschliesslich mit Fleisch ernährt wurden, Glycocoll in geringer Menge nachweisen. Bei Zufuhr von Glycocoll tritt im Harn von solchen Hunden ebenfalls Glycocoll auf, und zwar nach Dosen, die am normal ernährten Hund noch zu keiner Glycocollausscheidung führen. Aber es handelt sich auch dann nur um Spuren von Glycocoll (nur bei einem sehr kleinen Hunge traten grössere Mengen auf).

Wenn wir auch im Gegensatz dazu im Harn von gemischt ernährten Hunden niemals Glycocoll gefunden haben, so wagen wir doch aus diesen Befunden Schlüsse auf die ursächliche Bedeutung der Ernährung nicht zu ziehen, da nach den Arbeiten von Magnus-Levy (4), R. Cohn (5), Wiechowski (6), Abderhalden und Schittenhelm (20), Wohlgemuth und Neuberg (21) auch im normalen Harne Spuren von Glycocoll auftreten können.

Literatur.

1. W. Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht. 2. Aufl. Wiesbaden. 1906.
2. Kionka und Frey, Beiträge zur Kenntniss der Gicht. 1—6. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. 2. S. 1—45.
3. Alexander Ignatowski, Ueber das Vorkommen von Aminosäuren im Harn, vorzugsweise bei Gicht. Zeitschrift für physiologische Chemie. 1904. Bd. XLII. Heft 4. S. 371.
4. A. Magnus-Levy, Ueber die Herkunft des Glycocolls in der Hippursäure. Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 2168.
5. R. Cohn, Zur Frage der Glycocollbildung im thierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. Bd. 53. S. 435.
6. W. Wiechowski, Die Gesetze der Hippursäuresynthese. (Zugleich ein Beitrag zur Frage der Stellung des Glycocolls im Stoffwechsel.) Hofmeister's Beitr. Bd. VII. S. 204.
7. Franz Samuely, Zur Frage der Aminosäuren normaler und pathologischer Harne. Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. 47. S. 316—390.
8. Gustav Embden und Heinrich Reese, Ueber die Gewinnung von Aminosäuren aus normalem Harn. Hofmeister's Beitr. Bd. VII. S. 411.
9. Bergell, briefliche Mittheilung.
10. C. Neuberg und A. Manasse, Ber. d. dtsch. chem. Gesellsch. 38. 1359. 1905.
11. E. Frey, Beiträge zur Kenntniss der Gicht 5: Das Krankheitsbild „Gicht“ nach Kionka's Theorie. Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther. Bd. II. S. 36.
12. E. Abderhalden und A. Schittenhelm, Bemerkungen zu den Arbeiten von Frey über die Rolle des Glycocolls bei der Entstehung der Gicht. Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther. Bd. II. S. 431.
13. G. Klemperer, Lösung und Zerstörung der Harnsäure im Blut Gesunder und Gichtkranker. Therapie der Gegenwart. August 1901.
14. E. Frey, Beiträge zur Kenntniss der Gicht 4: Physicalisch-chemisches Verhalten des Glycocolls bei der Fällung harnsaurer Salze. Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther. Bd. II. S. 26.
15. M. Almagia, Zur Lehre vom Harnsäurestoffwechsel. III. Mitth. Ueber das Absorptionsvermögen der Knorpelsubstanz für Harnsäure. Hofmeister's Beitr. Bd. VII. Heft 10 u. 11.
16. Frossner, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 47. Heft 1.
17. W. Pfeiffer, Zur Lehre vom Harnsäurestoffwechsel. II. Mitth. Ueber die Zersetzung der Harnsäure durch menschliches Nierengewebe. Hofmeister's Beitr. Bd. VII. Heft 10 u. 11.
18. K. Stolte, Ueber das Schicksal von Aminosäuren im Thierkörper nach Einführung in die Blutbahn. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. V. Heft 1. S. 15.
19. Salkowski, Zeitschrift für physiolog. Chemie 4. 54 u. 100. (1880).
20. E. Abderhalden und A. Schitterhelm, Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. 47. S. 339.
21. Wohlgemuth und Neuberg, Zur Frage des Vorkommens von Aminosäuren im normalen Harne. Med. Klinik. 1906. No. 9. S. 227.

XLVI.

Phosphorsäure- und Kalkstoffwechsel bei Osteomalacie unter dem Einfluss der Phosphortherapie.

Von

Gerhard Hotz,

Assistenzarzt an der chirurgischen Klinik des Basler Bürgerspitals.

Basel und die kleineren Thäler seiner Umgebung sind bekannt als ein Sitz der endemischen Osteomalacie; deshalb gehört das Bild dieser Krankheit auf unseren Kliniken nicht zu den Seltenheiten.

Im Jahre 1903 befanden sich gleichzeitig 2 osteomalacische Frauen auf der medicinischen Klinik. Herr Professor W. His veranlasste mich, den Calcium- und Phosphorsäurestoffwechsel dieser beiden Fälle zu untersuchen; vor Allem sollte der Einfluss der Phosphortherapie auf die Osteomalacie festgestellt werden. Die vorliegende Arbeit bildet demnach eine Fortsetzung der Untersuchungen, welche Herr Professor His durch Sauerbruch an einem Falle von juveniler Osteomalacie auf der Leipziger Klinik vornehmen liess.

Für die Anregung und das Interesse, welches Herr Professor His der Arbeit entgegenbrachte, für die vielseitige Unterstützung, welche ich durch die Herren Assistenzärzte Dr. Stähelin und Dr. Bloch erfahren durfte, möchte ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Krankengeschichte und Status.

1. Frau Rosine Gasser, geboren 1863 in Basel, angeblich als Frühgeburt im 8. Monat. Vater gestorben an Lungentuberculose, Mutter und ein Bruder gesund. 3 Geschwister starben im Säuglingsalter an Gichtern und Brechruhr; ein Kind an Lebensschwäche, das andere im 12. Jahre an Spondylitis tuberculosa. Pat. verbrachte die Jugend unter guten Verhältnissen im Elternhause. Als Kind Pneumonie, Scharlach. Menarche mit 16 Jahren, regelmässig, stark; während der Periode fühlte sie sich oft sehr schwach, Müdigkeit im Rücken und in den Beinen. Mit 27 Jahren Geburt eines ausgetragenen Kindes. Im Wochenbett erkrankte sie an Influenzapneumonie und kam deshalb auf die medicinische Klinik.

Die Krankengeschichte schildert sie als bleiches, decrepides Individuum; keine Angaben, welche für Osteomalacie sprechen. Das Kind wurde nicht gestillt. In den folgenden 2 Jahren bewohnte sie ein feuchtes Hinterhaus, wurde 29jährig durch eine schwierige Extraction bei Steisslage von einem ebenfalls reifen Kinde entbunden. Während der Schwangerschaft noch keine Störungen. Aus dem Wochenbett erhob sie sich mit einer mehrere Monate andauernden Schwäche und Schmerzen im Rücken.

Das Stillgeschäft musste nach 3 Wochen wegen Mastitis unterbrochen werden. Der Gang blieb längere Zeit schwerfällig; doch verloren sich die Beschwerden später vollständig. Erst nach 6 Jahren traten Schmerzen im Rücken auf, welche als Rheumatismus behandelt wurden. 3 Jahre später bemerkte Pat., dass ihre Gestalt zusammengesunken sei, die Röcke waren zu lang geworden. Andauernde Schmerzen in der Rückenwirbelsäule, im Thorax und im Becken, dazu grosse Müdigkeit und Schwäche in den Beinen, so dass sie oft glaubte, zusammenbrechen zu müssen. Der Rücken wurde gebeugt, der Thorax verbogen. So schleppte sich die Frau, wenn auch nie bettlägerig, so doch an's Haus gebannt, bis zum März 1903 hin. Schliesslich konnte sie nur noch, auf Stühle gestützt, sich im Zimmer umher bewegen. Die Schmerzen strahlen vom Rücken nach den Armen, in den Brustkorb und gegen das Becken zu aus. Häufige Krämpfe in den Extensoren der Oberschenkel. Die Menses verursachen stets vermehrte Beschwerden; seit 3 Monaten sind sie ausgeblieben, ohne dass Gravidität besteht. Am 13. März 1903 wurde Pat. auf die medicinische Klinik aufgenommen.

Status: Grösse 126 cm. Gewicht 30,6 kg. Schlechter Ernährungszustand. Haut trocken, schlaff, in den Gelenkbeugen auffallend dunkel gefärbt. Haare dunkel, dicht stehend, trocken, sehr dünn. Augen: Pupillen reagiren prompt; links Strabismus convergens. Zunge nicht belegt. Zähne sehr defect. Schilddrüse klein. An den grossen Halsvenen diastolische Pulsation. Wirbelsäule: der thoracale Abschnitt bildet einen gleichmässig gewölbten, im oberen Theil nach rechts, im unteren nach links ausgebogenen Buckel. Der Halstheil ist im 6. Wirbel stark nach vorn geknickt, so dass das Kinn an die Brust angedrückt wird, und der Kopf nur wenig seitlich bewegt werden kann. Beide Schulterblätter stehen nach aussen ab. Die rechte Thoraxseite ist weiter als die flache linke. Die untere Apertur scheint zusammengeschnürt und steht so tief im Becken, dass die Cristae ilei den Rippenbogen 2 Fingerbreit überragen.

Die Lungen geben einen der Thoraxdifformität entsprechenden Schallunterschied. Athmung vesiculär, in den unteren Partien klingende Rasselgeräusche. Die absolute Herzdämpfung reicht bis zur vorderen Axillarlinie. Hier findet man im 4. Intercostalraum den Spitzenstoss. Ueber der Herzspitze leises systolisches Geräusch. 2. Pulmonalton verstärkt. Puls 85 pro Minute, regelmässig, klein. Temperatur afebril. Das Abdomen zeigt einen mässigen Hängebauch. Distanz zwischen Schwertfortsatz und Symphyse 20 cm. Am Becken fühlt man einen stark schnabelförmigen Symphysenvorsprung, die Spinae sind nach aussen umgebogen. Maasse: Dist. cristarum 21 cm, spinarum $20^1/_2$ cm, Baudelocque $19^1/_2$ cm, Tuber isch. 5 cm. Schambogen sehr eng, lässt kaum 1 Finger einführen. Uterus klein, anteflectirt. Druck auf die Darmbeinschaufeln schmerzhaft. Das Becken federt deutlich, ebenso der Thorax. Die Arme können gestreckt nicht erhoben werden, Knarren und Schmerzen im Schultergelenk. Deutliche Difformitäten dieser Knochen bestehen nicht. Die Beine werden gestreckt kaum über der Unterlage gehalten. Ab- und Adduction sehr schwach. Patellarreflexe beiderseits gesteigert. Das Stehen und Gehen ist mit grossen Schmerzen im Rücken und im Becken verbunden; die Frau ist deshalb zu vollkommener Bettruhe gezwungen; doch klagt sie auch in dieser Lage über quälende Knochenschmerzen. Im Urin weder Eiweiss noch Zucker.

Im Verlauf der Spitalbehandlung lassen die Schmerzen bald nach. Zwei Wochen nach dem Eintritt ist bereits eine zweifellose Besserung im subjectiven Befinden zu constatiren. Die Vorperiode des Stoffwechselversuches beginnt am 26. März. Am 9. April setzt die Phosphortherapie ein. In Form von Emulsio Kassowitz werden täglich 2 Mal $^1/_2$ mg Phosphor gegeben. Nach 11 Tagen sind Schmerzen und Druckempfindlichkeit der Knochen wesentlich vermindert; die Frau kann sich ohne Beschwerden aufsetzen, die Beine werden mit grösserer Kraft und Ausdauer gehoben. Die Entziehung des Phosphors in den folgenden 10 Tagen der Nachperiode bedingt keine Aenderung des Zustandes. Jedenfalls tritt keine sichtliche Verschlimmerung

ein. Ebenso verhält es sich später bei der Darreichung von Thyreoideatabletten. Vom 8. Mai an wird wiederum Phosphor gegeben. Nun eilt die Genesung rasch vorwärts, so dass die Osteomalacische in kurzer Zeit das Bett verlässt und sich bei kleinen Zimmerdiensten betheiligen kann. Nach zwei weiteren Monaten sind alle Schmerzen geschwunden, die Knochen nicht mehr druckempfindlich. Am 5. September verlangt die Frau ihre Entlassung nach Hause. Sie ist den ganzen Tag über auf, sehr regsam und hält sich für kräftig genug, um ihre Hausgeschäfte besorgen zu können. Der osteomalacische Process ist somit zum Stillstand gekommen, die Krankheit erscheint ausgeheilt, wenn auch ihre deformirenden Einwirkungen auf das Skelett nicht mehr ausgeglichen werden konnten. Während des Spitalaufenthaltes hat die Frau ca. 0,13 g Phosphor eingenommen. Eine dieser Therapie zuzuschreibende Störung im Allgemeinbefinden ist nicht aufgetreten. Das Körpergewicht stieg bis zum Ende des Versuches auf 34,3 kg, bis zur Entlassung auf 36,7 kg.

Diese Besserung hielt zu Hause mehrere Monate lang an. Dann stellten sich aber allmälig die alten Beschwerden wieder ein. Die Muskelkraft erlahmte, die Bewegungsfreiheit wurde durch Schmerzen eingeschränkt. So treffen wir die Frau im Frühjahr 1904 wieder auf der Klinik. Diesmal hatte sie das Krankenhaus früher aufgesucht, ihr Allgemeinbefinden erreichte bei Weitem nicht den traurigen Zustand wie bei der ersten Aufnahme. Die wiederum angewandte Phosphortherapie erzielte in 4 Wochen die Wiederherstellung, ein bis jetzt andauerndes Wohlbefinden, da sich die Frau an die Weisung hält, auch zu Hause ihre Phosphoremulsion zu gebrauchen.

2. Frau Gehrig, geboren 1842 in Basel. Eltern an unbekannter Krankheit gestorben. Ein Bruder und eine Schwester litten Jahre lang an „Gliedersucht". Etwas Näheres ist über diese Krankheit nicht zu erfahren. Pat. lebte stets in ärmlichen Verhältnissen. Mit 23 Jahren Typhus, mit 27 Jahren Magenkrämpfe, welchen sich eine „Bauchfellentzündung" anschloss. Schon mit 20 Jahren will Pat. an „Gliederschmerzen" gelitten haben, welche sich später oft wiederholten. Damals waren besonders die Gelenke der oberen Extremitäten betroffen. Drei leichte Geburten mit 35, 37 und 40 Jahren. In der letzten Schwangerschaft stellten sich vom 2. Monate ab Schmerzen im Kreuz, Rücken und in beiden Beinen ein. Sie will jenes Mal kleiner geworden sein. Die letzte Geburt ging leicht von Statten. Dauer der Wehen bis zur Austreibung 7 Stunden. Das Kind sei allerdings sehr klein gewesen und bald gestorben. Die Knochenschmerzen verschlimmerten sich nach dem Wochenbette, während Pat. stillte, etwa 2 Monate lang. Dann trat sehr langsame Besserung ein; es dauerte aber über 1 Jahr, bis sie wieder ordentlich gehen konnte, um als Wäscherin zu arbeiten. 9 Jahre lang war sie gesund, bis zum Eintritt der Menopause. Nun stellten sich die früheren Schmerzen im Kreuz, Rücken und Becken wieder ein; Anfangs verschwanden sie jeweilen im Sommer, im Winter wurde es regelmässig schlimmer, schliesslich versagte die Kraft zur Arbeit. 1898 kam sie zum ersten Mal in Spitalbehandlung, ihr Leiden wurde als Ischias aufgefasst. 1900 kam sie auf die chirurgische Klinik unseres Bürgerspitals. Hier wurde die Osteomalacie erkannt und die Frau auf die medicinische Klinik verlegt. Der damalige Aufnahmebefund entspricht ungefähr dem später mitzutheilenden Status. Nun folgen in kurzer Zeit mehrere Spitalaufenthalte. Die Frau wurde abwechselnd mit Soolbädern, Schwitzcuren, Kalk, Phosphorpräparaten, mit Thyreoidea- und Ovarialtabletten behandelt. Der Erfolg war stets nur scheinbar und von kurzer Dauer. Emulsio Kassowitz, allerdings nie über Monate dargereicht, brachte nur geringe Besserung, am meisten Linderung verschaffte Aspirin. Im Sommer 1902 verweilte sie auf der Frauenklinik. Die Castration wurde damals von Herrn Professor v. Herff abgelehnt, erstens in Berücksichtigung der bereits vor 11 Jahren eingetretenen Menopause und vor allem, weil sich die Frau in einem sehr decrepiden Zustande befand. Im Januar 1903 erneute Verschlimmerung,

so dass Pat. unfähig, sich zu rühren, an's Bett gefesselt wurde; auch in gestreckter Lage wurde sie von beständigen Knochenschmerzen gequält. In diesem Zustande kam sie am 30. März wieder auf die medicinische Klinik.

Status: Grösse 138 cm, Gewicht 43 kg. Blasse, magere Frau. Augenbewegungen, Pupillenreaction normal. Die Zähne fehlen alle. Schilddrüse nicht vergrössert. Halswirbelsäule lordotisch, Hinterhaupt in den Nacken gepresst. Die Rückenwirbelsäule bildet einen spitzen, stark gekrümmten Buckel in der oberen Hälfte. Thorax tief. Oberer Theil des Sternums stark vorspringend, unterer eingezogen. Die Rippenbogen stehen innerhalb der breit auseinanderweichenden Darmbeinkämme. Der Lungenbefund ergiebt keine abnormen Verhältnisse. Athmung mühsam, stets mit Schmerzen der Rippen verbunden. Herz: geringe Verbreiterung der absoluten Dämpfung nach links. Spitzenstoss in der Mamillarlinie im V. Intercostalraum. Ueber der Spitze kurzes systolisches Geräusch mit leichter Verstärkung des II. Pulmonaltones. Puls 70 pro Minute, regelmässig, klein. Kein Fieber. Es besteht ein Hängebauch. Die Leberdämpfung überragt den Rippenbogen fingerbreit; in der Gegend der Gallenblase geringe Druckempfindlichkeit. Becken breit, Symphyse schnabelförmig, sehr druckempfindlich.

Maasse: Dist. spinar. 24, cristar. 29, trochanter. $27^1/_2$, Baudelocque 20 cm. Musculatur des Oberschenkels auffallend schwach entwickelt. Active Flexion des Oberschenkels kaum möglich. Ab- und Adduction mit ganz geringer Kraft ausgeführt. Bei passiven Bewegungen heftige Schmerzen im ganzen unteren Skeletttheil. Patellar- und Achillessehnenreflex beiderseits lebhaft. Andeutung von Fussclonus. Thorax, Wirbelsäule, Becken, alle Knochen der Extremitäten sind in hohem Grade druckempfindlich, selbst die Erschütterung des Bettes beim Gehen im Zimmer verursacht Schmerzen. Die Sensibilität ist überall normal, als einzige Störung findet man in der Höhe des Nabels eine handbreite gürtelförmige Zone von Kältehyperästhesie.

Am 1. April Beginn des Stoffwechselversuches, vom 9. April ab wurde Emulsio Kassowitz gegeben, täglich 1 mg Phosphor. Am 21. April Ansetzen der Phosphortherapie, vom 28. April bis zum 5. Mai erhielt Pat. Thyreoideatabletten. Der Anfangs kaum erträgliche Zustand besserte sich 8 Tage nach Beginn der Phosphordarreichung so weit, dass Pat. wenigstens quallos zu Bette liegen konnte. Eine bemerkenswerthe Aenderung ist während der späteren Zeit des Stoffwechselversuches nicht zu verzeichnen; erst 5 Wochen nach Beendigung desselben, nach längerer Phosphoreinnahme, hat sich die Frau so weit erholt, um sich selbst im Bette aufrichten zu können. Der Zustand ist immer noch kläglich genug. Von Mitte August ab werden Ovarialtabletten gegeben. Inzwischen nimmt die Krankheit eine etwas günstigere Wendung; die Knochenschmerzen lassen nach. Pat. verlässt das Bett und bewegt sich erst mit Krücken, später mit Stöcken im Zimmer umher. Am 20. September wird sie auf ihren dringenden Wunsch nach Hause entlassen, sie selbst ist von dem Nutzen der Ovarialtabletten überzeugt. Ihr Körpergewicht war während des Stoffwechselversuches gleich geblieben, später ergab sich eine Abnahme von 3 kg. Ein Jahr später, im Sommer 1904, kam die Frau wieder zur Aufnahme in einem bedenklich elenderen Zustande als zur Zeit des Stoffwechselversuches. Die Gestalt war um 5 cm eingesunken, das Körpergewicht um 10 kg gefallen. Es besteht ausgesprochene Kachexie. Die Phosphortherapie erwies sich als wirkungslos. Lange Pflege, Thyreoidea- und Ovarialtabletten, welche später gegeben wurden, gestalteten die Lage wieder erträglicher und hoben die Bewegungsfähigkeit. Die Frau verlangte wiederum, entlassen zu werden und erlag im Herbst 1904 zu Hause einer Lungencomplication.

Im ersten Fall handelt es sich um eine 40 jährige Frau im floriden Stadium der Osteomalacie. Die Krankheit wird unter dem Einfluss der Spitalbehandlung und der Phosphortherapie zum Stillstand gebracht, die Frau wird geheilt. Im zweiten Fall treffen wir eine 61 jährige, weit vorgeschrittene Osteomalacische. Das Leiden wird durch die gleichen Heilfactoren nur wenig und vorübergehend gebessert. Die Krankheit führt nach kurzer Zeit zum Tode.

In der vorliegenden Arbeit soll der Kalk- und Phosphorstoffwechsel dieser beiden klinisch verschieden verlaufenden Fälle festgestellt und untersucht werden, einmal, wie die Darreichung des anorganischen Phosphors die Kalk- und Phosphorbilanz beeinflusst und zweitens, ob diese Beeinflussung den klinischen Beobachtungen des Krankheitsverlaufes entspricht. Daraus wird ein Beitrag zur Kenntniss der Osteomalacie und zur Beurtheilung des Werthes der Phosphortherapie gewonnen werden, der mit den Erfahrungen anderer therapeutischer Maassnahmen verglichen werden darf.

Dem Stoffwechselversuch liegt folgender Plan zu Grunde: Während einer Vorperiode wurde der Kalk- und Phosphorumsatz ohne Beeinflussung durch irgendwelche medicamentöse Therapie festgestellt. Diese Vorperiode betrug für Frau Gasser 10, für Frau Gehrig 8 Tage. Ihr schloss sich sofort die Phosphorperiode an, während welcher täglich 1 mg Phosphor als Emulsio Kassowitz gegeben wurde; sie erstreckt sich im ersten Falle über 11, im zweiten über 12 Tage, dann wurde die Phosphordarreichung wieder ausgesetzt. Diese Nachperiode dauerte 10, resp. 7 Tage. Zuletzt wurde eine Thyreoideaperiode angeschlossen. Die Frauen erhielten während 8 Tagen täglich 3 Pastilli c. Thyreoidin. sicc., ein Präparat von Hoffmann La Roche; jede Tablette enthält 0,3 g frische Schilddrüsensubstanz. Der ganze Versuch, der bei beiden Patienten gleichzeitig durchgeführt wurde, so dass die nämlichen Nahrungsmittel zur Vertheilung gelangten, umfasst also bei Frau Gasser 39, bei Frau Gehrig 35 Tage.

Die Kost war gemischt, abwechslungsreich und doch in Bezug auf Calcium- und Phosphorgehalt für die einzelnen Perioden ziemlich gleichwerthig.

An festen Speisen wurde gegeben: Hackbraten, Kalbsbraten, Beefsteak ca. 60—120 g täglich. Vom Fleisch wurde jeweilen ein grösseres Stück auf einige Tage vertheilt. Das Zugemüse wechselte täglich zwischen Nudeln, Macaroni, Reis, je 50 g Trockensubstanz zur Speise verwendet. Kartoffelpurée, Apfelmus 200—400 g, feines Brot 70—140 g, Butter 15—30 g, Johannisbeergelée. Zu Suppen wurden verschiedene Maggipräparate verwendet. Die Milch, 600—1200 ccm täglich, lieferte der hiesige allgemeine Consumverein. Hierbei war angeordnet, dass jeweilen eine grössere Flaschenzahl aus demselben Stammgefäss abgefüllt wurde. Diese unter dem Namen „sterilisirte Kindermilch" in den Handel gebrachte Milch hielt sich während 10 Tagen vollkommen gut. Als Getränk wurde ausserdem Passugger Ulricusquelle 350—700 ccm gegeben. Alle Speisen, zu deren Zubereitung Wasser nöthig ist, wie Nudeln, Kaffee etc., wurden mit Aqua dest. hergestellt. Von Nudeln, Macaroni,

Reis wurde das abgegossene Kochwasser aufbewahrt, analysirt und bei der Berechnung der Speise in Abzug gebracht. Von allen Nahrungsmitteln wurde eine Portion vor der Vertheilung zur Analyse aufgehoben, frisch gewogen, dann über dem Wasserbad und im Trockenofen bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, wiederum gewogen und in pulverisirtem Zustand in dicht verschlossenen Flaschen zur Untersuchung aufbewahrt. Von jeder Milchlieferung wurden einige Flaschen zurückbehalten.

Tabelle I zeigt die gefundenen Analysenwerthe, den P_2O_5- und CaO-Gehalt der frischen Nahrungsmittel in Procenten.

Als Beispiel der täglichen Nahrungsaufnahme führe ich den 17. April, den zufällig gewählten 10. Tag der Phosphorperiode an.

Speise	Gasser			Gehrig		
	Menge	P_2O_5 g	CaO g	Menge	P_2O_5 g	CaO g
Phosphor	0,001	0,0023	—	0,001	0,0023	—
Carminkapseln	1	0,0061	0,0215	1	0,0061	0,0215
Milch	900 ccm	2,0340	1,6857	600 ccm	1,3560	1,1238
Kaffee aus	24 g	0,0611	0,0206	24 g	0,0611	0,0206
Brot	130 „	0,6656	0,1037	122 „	0,6246	0,0974
Butter	35 „	0,0054	0,0017	35 „	0,0054	0,0017
Maggibouillon	5 ccm	0,0056	0,0023	10 ccm	0,0133	0,0046
Kalbsbraten	70 g	0,3913	0,0095	53 g	0,2587	0,0072
Macaroni	67 „	0,2549	0,0211	33 „	0,1780	0,0105
Suppenrolle	20 „	0,0558	0,0158	20 „	0,0558	0,0158
Passugger Wasser	720 ccm	—	0,2553	360 ccm	—	0,1276
Gelée	—	—	—	35 g	0,0113	0,0118
	Total	3,4821	2,1372	Total	2,5726	1,4425

In Calorien beträgt die tägliche Nahrungsaufnahme für Frau Gasser durchschnittlich etwa 1900, für Frau Gehrig etwa 1600; pro Kilogramm Körpergewicht 60 resp. 35 Calorien pro Tag. Die erste Patientin nimmt bei dieser Kost an Körpergewicht zu, die andere hält sich kaum auf ihrer Höhe.

Die Ausgaben wurden aus dem gesammelten Harn und Koth bestimmt. Die 24 stündige Urinmenge wurde gemessen, zur Verhinderung der Zersetzung und des Ausfallens von Sediment mit 20 ccm verdünnter HCl versetzt und von jedem Tag eine grosse Probe aufbewahrt. Der Koth wurde bis zur Gewichtsconstanz getrocknet; besonders sorgfältig wurde auf eine genaue Abgrenzung desselben geachtet. Um diese zu erreichen, wurden Morgens, 1 Stunde vor dem ersten Frühstück, 1 g haltige Carmin- oder Kohlekapseln gegeben. Der Stuhl war in der Regel geformt, so dass sich die einzelnen Schichten gut abtheilen liessen. Während der Vorperiode wurde der Koth der ersten 6 Tage vereinigt. später alle 2 Tage abgegrenzt und bestimmt.

Für den Versuch bei Frau Gasser sind wir uns keines Verlustes bewusst; bei Frau Gehrig sind leider 3 Urinproben vor der Bestimmung weggegossen worden, diejenige vom ersten und letzten Tag der Phosphordarreichung und die vom zweiten Tag der Nachperiode. Einnahmen und Koth sind vollständig. Es wurde versucht, den entstandenen Verlust

bei der Berechnung auszugleichen dadurch, dass für den weggegossenen Harn der Mittelwerth des dem Verlusttage vorausgegangenen und nachfolgenden Tages eingesetzt wurde. Die CaO-Ausscheidung im Harn ergiebt ungefähr den zehnten Theil der im Koth ausgeführten Menge; es kann sich bei der versuchten, willkürlichen Berechnung deshalb höchstens um einen Fehler von einigen Centigrammen handeln, und ein solcher kommt für die Bilanz der einzelnen Perioden nicht in Frage. Ungünstiger liegt die Sache für die Berechnung der P_2O_5-Ausscheidung. Der Harngehalt ist gross und schwankt beträchtlich, demnach vermögen die angenommenen Werthe, die sich an Hand der bekannten Urinmenge und des spec. Gewichtes einigermaassen controliren lassen, die Gesammtresultate nicht wesentlich zu ändern.

Die Analysen wurden nach folgendem Verfahren ausgeführt: Veraschung nach der bekannten Neumann'schen Methode[1]) durch Salpetersäure-Schwefelsäuregemisch im erhitzten Jenenserkolben. Aus der rückständigen Flüssigkeit wurde auf gewichtsanalytischem Wege bestimmt:

a) Die P_2O_5 durch Fällung mit molybdensaurem Ammon, Lösung des ausgewaschenen Niederschlages in NH_3 und nachheriger Fällung mit Magnesiamixtur, geglüht als $Mg_2P_2O_7$.

b) Der Kalk als CaO durch Fällung mit Ammonoxalat und nachherigem Glühen.

Vom Trockenkoth wurde ca. 1 g, von den Nahrungsmitteln mit geringem Aschegehalt bis zu 10 g verwendet. Für die Phosphorbestimmung im Harn wurden 20, zur Kalkberechnung 100 ccm erst eingedampft und dann mit Säuregemisch verascht. Von jeder Probe wurden 2, nöthigenfalls mehr Controlanalysen ausgeführt.

Die Resultate der beiden Stoffwechselversuche finden sich in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt:

Tabelle I giebt die eigenen Analysen der Nahrungsmittel; die drei folgenden beziehen sich auf den Fall Gasser.

Tabelle II. Menge, spec. Gewicht, P_2O_5- und CaO-Gehalt im Harn und Koth für die einzelnen Tage.

Tabelle III. Tagesbilanz. Die Einnahmen, nach dem im Beispiel angeführten Modus berechnet, werden im Einzelnen nicht angegeben.

Tabelle IV. Calcium- und Phosphorbilanz der 4 Perioden.

Im ersten Versuch ergiebt also die Kalkbilanz in der

Vorperiode eine Retention von	0,6023 g;	pro Tag	0,0602 g
Phosphorperiode eine Retention von . .	2,2777 „	„ „	0,2070 „
Nachperiode eine Mehrausscheidung von	0,5236 „	„ „	0,0523 „
Thyreoideaperiode eine Retention von .	0,1026 „	„ „	0,0128 „

Die geringe Retention der Vorperiode spricht dafür, dass der osteomalacische Process, die Halisteresis, wohl in Folge der allgemein

1) Albert Neumann, Einfache Veraschungsmethode. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 37. 1902. S. 115.

günstigeren Lebensbedingung, der Bettruhe und Krankenhauspflege zum Stillstand gekommen ist, dass sich sogar bereits ein Kalkansatz geltend macht. Hierzu stimmt auch die Angabe der Krankengeschichte, dass bereits vor Einsetzen der Phosphortherapie eine merkliche Besserung im allgemeinen Befinden auftrat; die Knochenschmerzen liessen nach. Die Phosphortherapie bewirkt klinisch eine bei dieser Frau mehrfach erprobte und in die Augen springende günstige Wirkung auf den Krankheitsverlauf. Die Beschwerden treten rasch zurück, die Beweglichkeit stellt sich mit der wachsenden Kraft wieder ein. Dieser eclatante Erfolg lässt eine Aenderung des Stoffwechsels im Sinne eines Kalkansatzes erwarten. Die Bilanz zeigt uns denn auch eine erhebliche Retention, mehr als 10 pCt. des eingeführten Gesammtkalks werden vom Körper zurückgehalten. Der Kalkansatz steigt von 0,06 auf 0,20 g pro Tag: der Organismus tritt also in das Stadium der Regeneration.

Die Nachperiode, deren Dauer allerdings zu kurz ist, um eine sichtliche Wendung hervorzurufen, macht sich im Versuch durch eine Mehrausscheidung geltend. Der unter dem Einfluss des Phosphors gewonnene Kalk verlässt den Körper wieder. In der kurzen Zeit von 11 Tagen ist kein dauernder Ansatz erfolgt. Man kann sich wohl vorstellen, der zurückgehaltene Kalk sei nur locker gebunden worden und gelange darum nach Aussetzen des die Regeneration bewirkenden Principes in erster Linie und besonders leicht wieder zur Ausscheidung:

Tabelle I. Nahrungsmittel.

P_2O_5 und CaO-Gehalt der frischen Substanz in Procenten.

Speise	P_2O_5	CaO	Speise	P_2O_5	CaO
Hackbraten 1) 25. 3.	0,449	0,0180	Maggi-Suppenrollen 1	0,194	0,0384
„ 2) 1. 4.	0,435	0,0151	2) Tapioca Julienne	0,273	0,0783
Kalbsbraten 1) 9. 4.	0,559	0,0137	3) Reis Julienne	0,245	0,0185
„ 2) 19. 4.	0,503	0,0088	4) „ „	0,248	0,0185
„ 3) 27. 4.	0,697	0,0088	5) Hafer	0,288	0,0793
Beefsteak 1) 31. 3.	0,434	0,0075	6) „	0,275	0,0793
„ 2) 8. 4.	0,517	0,0075	7) „	0,279	0,0793
Brot 1) 29. 3.	0,419	0,0636	8) Gerste	0,428	0,0543
„ 2) 9. 4.	0,512	0,0798	Milch 1) 29. 3.	0,243	0,1665
Kartoffelpurée	0,126	0,0561	„ 2) 8. 4.	0,226	0,1873
Apfelmus 1)	0,014	0,0107	„ 3) 22. 4.	0,228	0,1660
„ 2)	0,072	0,0165	„ 4) 1. 5.	0,231	0,1557
Johannisbeergelee	0,032	0,0336	Passugger Ulricusquelle	—	0,0345
Nudeln	0,400	0,0365	Maggibouillon	0,1130	0,0460
Macaroni	0,477	0,0572	Nudelabwasser	0,013	0,0064
Reis	0,223	0,0350	Macaroniabwasser	0,014	0,0070
Butter	0,015	0,0050	Kaffee 7 g auf 175 aqua.	0,019	0,0068

	P_2O_5	CaO
Kohlekapseln, per Stück	— g	— g
Carminkapseln „ „	0,00615	0,0215
Thyreoideatabl. „ „		

Tabelle II. Gasser.

P_2O_5 und CaO in den Ausscheidungen.

Datum	Harn				Koth		
	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	CaO	Menge	P_2O_5	CaO
			I. Vorperiode.				
29. März	1790	1015	1,6890	0,1969	30,45	2,1847	2,1126
30. „	1480	1014	1,1470	0,1302	30,45	2,1847	2,1126
31. „	1450	1015	1,6783	0,1450	24,05	1,8123	1,7792
1. April	1860	1013	1,4833	0,1525	23,96	1,6508	1,6819
2. „	1470	1016	1,8411	0,1528	23,96	1,6508	1,6819
3. „	1610	1014	1,5617	0,1392	23,96	1,6508	1,6819
4. „	1340	1015	1,6314	0,1259	23,96	1,6508	1,6819
5. „	1920	1014	1,8432	0,1862	23,96	1,6508	1,6819
6. „	1730	1014	1,5007	0,1418	23,96	1,6508	1,6819
7. „	1880	1014	1,5181	0,1092	26,60	1,9777	1,8859
			II. Phosphorperiode.				
8. April	1670	1012	1,4819	0,1553	29,00	2,1721	2,1953
9. „	2115	1011	1,5883	0,1731	17,70	1,2319	1,1841
10. „	1980	1013	1,8067	0,1235	31,25	2,1778	2,1468
11. „	1110	1017	1,1821	0,1076	22,80	1,5417	1,4683
12. „	2050	1013	1,7117	0,1476	24,15	1,7653	1,7388
13. „	1220	1018	1,5341	0,1329	17,20	1,2126	1,2642
14. „	1810	1015	1,6742	0,1556	17,20	1,2126	1,2642
15. „	1830	1014	1,4548	0,1720	27,72	2,0572	2,0235
16. „	1600	1013	1,4240	0,1312	27,72	2,0572	2,0235
17. „	1800	1014	1,3680	0,1503	22,15	1,6989	1,6789
18. „	1990	1013	1,4527	0,1661	22,15	1,6989	1,6789
			III. Nachperiode.				
19. April	1940	1012	1,4207	0,1465	22,60	1,7808	1,7582
20. „	1590	1017	1,1130	0,1669	22,60	1,7808	1,7582
21. „	1530	1017	1,1934	0,1790	18,90	1,6486	1,6159
22. „	1910	1013	1,2988	0,1776	18,90	1,6486	1,6159
23. „	2010	1010	1,1180	0,1548	24,75	2,1586	2,1606
24. „	1060	1019	1,3409	0,1420	24,75	2,1586	2,1606
25. „	1920	1012	1,2145	0,1728	22,50	1,8663	1,8607
26. „	1780	1013	1,4017	0,1548	22,50	1,8663	1,8607
27. „	1420	1016	1,2886	0,1136	24,70	1,6853	1,7784
28. „	1460	1014	1,3541	0,1225	24,70	1,6853	1,7784
			IV. Thyreoideaperiode.				
29. April	1630	1014	1,4873	0,1222	19,55	1,5274	1,5190
30. „	1750	1012	1,6537	0,1531	19,55	1,5274	1,5190
1. Mai	1470	1017	1,5398	0,1198	26,05	1,8000	1,8980
2. „	1700	1014	1,6830	0,1810	26,05	1,8000	1,8980
3. „	1715	1014	1,6249	0,1286	22,85	1,8965	1,7806
4. „	1680	1012	1,1953	0,1134	22,85	1,8965	1,7806
5. „	1420	1015	1,2460	0,1036	23,90	1,9048	1,8044
6 „	1820	1010	1,3240	0,1574	23,90	1,9048	1,8044

Tabelle III. Gasser.

Tagesbilanz.

Datum	P_2O_5			CaO		
	Einnahme	Ausgabe	Differenz	Einnahme	Ausgabe	Differenz
I. Vorperiode.						
29. März	3,7890	3,8737	— 0,0847	2,0915	2,3095	— 0,2180
30. „	3,7110	3,3317	+ 0,3793	2,2158	2,2428	— 0,0270
31. „	3,3951	3,4906	— 0,0955	2,0104	1,9242	+ 0,0862
1. April	3,3571	3,1341	+ 0,2230	1,9914	1,8344	+ 0,1570
2. „	3,3789	2,4919	— 0,1130	1,9534	1,8347	+ 0,1187
3. „	3,3546	3,2125	+ 0,1421	1,9847	1,8211	+ 0,1636
4. „	3,4189	3,2822	+ 0,1367	1,9717	1,8078	+ 0,1639
5. „	3,6797	3,4940	+ 0,1857	2,0168	1,8681	+ 0,1487
6. „	3,1239	3,1515	— 0,0276	1,6982	1,8237	— 0,1255
7. „	4,1045	3,4758	+ 0,6287	2,1898	2,0551	+ 0,1347
Summa	35,3127	33,9380	+ 1,3747	20,1237	19,5214	+ 0,6023
II. Phosphorperiode.						
8. April	3,3287	3,6540	— 0,3253	2,0536	2,3506	— 0,2970
9. „	3,7281	2,8202	+ 0,9079	2,1673	1,3572	+ 0,8101
10. „	3,6246	3,9845	— 0,3599	2,1948	2,2703	— 0,0755
11. „	3,7504	2,7238	+ 1,0266	1,9895	1,5759	+ 0,4136
12. „	3,2924	3,4770	— 0,1846	2,0226	1,8864	+ 0,1362
13. „	3,5874	2,7467	+ 0,8407	2,0073	1,3971	+ 0,6102
14. „	3,6021	2,8868	+ 0,7153	2,0073	1,4198	+ 0,5878
15. „	3,7246	3,5120	+ 0,2126	2,0405	2,1955	— 0,1550
16. „	3,1301	3,4812	— 0,3511	1,9601	2,1547	— 0,1946
17. „	3,4821	3,0669	+ 0,4152	2,1372	1,8292	+ 0,3080
18. „	3,1764	3,1516	+ 0,0248	1,9792	1,8450	+ 0,1342
Summa	38,4269	35,5047	+ 2,9222	22,5594	20,2817	+ 2,2777
III. Nachperiode.						
19. April	3,4908	3,2015	+ 0,2893	2,0160	1,9037	+ 0,1123
20. „	3,5031	2,8938	+ 0,6093	2,0229	1,9251	+ 0,0978
21. „	3,5398	2,8420	+ 0,6978	2,1561	1,7949	+ 0,3612
22. „	3,2011	2,9474	+ 0,2537	1,8492	1,7935	+ 0,0557
23. „	3,5620	3,2766	+ 0,2854	2,2602	2,3154	— 0,0552
24. „	3,2674	3,4995	— 0,2321	1,8021	2,3026	— 0,5005
25. „	3,7140	3,0808	+ 0,6332	2,1354	2,0335	+ 0,1019
26. „	3,0138	3,2680	— 0,2542	1,3331	2,0155	— 0,6824
27. „	3,7797	2,9739	+ 0,8058	1,9782	1,8920	+ 0,0862
28. „	3,6484	3,0394	+ 0,6090	1,8003	1,9009	— 0,1006
Summa	34,7201	31,0229	+ 3,6972	19,3535	19,8771	— 0,5236
IV. Thyreoideaperiode.						
29. April	3,9008	3,0147	+ 0,8861	1,8641	1,6412	+ 0,2229
30. „	3,4071	3,1811	+ 0,2260	1,9489	1,6721	+ 0,2768
1. Mai	3,8420	3,3398	+ 0,5022	1,8116	2,0178	— 0,2062
2. „	3,7900	3,4830	+ 0,3070	1,8887	2,0790	— 0,1903
3. „	3,8657	3,5210	+ 0,3447	1,9272	1,9092	+ 0,0180
4. „	3,8111	3,0918	+ 0,7193	1,8485	1,8940	— 0,0455
5. „	4,0380	3,1508	+ 0,8872	2,0206	1,9080	+ 0,1126
6. „	3,5300	3,2288	+ 0,3012	1,8761	1,9618	— 0,0857
Summa	30,1847	26,0110	+ 4,1737	15,1857	15,0831	+ 0,1026

Tabelle IV. Gasser.

		P_2O_5-Bilanz		CaO-Bilanz	
		Gesammt g	pro Tag g	Gesammt g	pro Tag g
Vorperiode 10 Tage	Einfuhr	35,3127	3,53127	20,1237	2,0123
	Ausfuhr	33,9380	3,39380	19,5214	1,9521
		+ 1,3747	0,13747	+ 0,6023	0,0602
		Retention		Retention	
Phosphorperiode 11 Tage	Einfuhr	38,4269	3,4933	22,5594	2,0508
	Ausfuhr	35,5047	3,2277	20,2817	1,8438
Phosphor 0,001 p. die.		+ 2,9222	0,2656	+ 2,2777	0,2070
		Retention		Retention	
Nachperiode 10 Tage	Einfuhr	34,7201	3,47201	19,3535	1,9353
	Ausfuhr	31,0229	3,10229	19,8771	1,9877
		+ 3,6972	0,36972	— 0,5236	— 0,05236
		Retention		Mehrausscheidung!	
Thyreoideaperiode 8 Tage	Einfuhr	30,1847	3,7731	15,1857	1,8982
	Ausfuhr	26,0110	3,2514	15,0831	1,8854
3 Tabl. à 0,3		+ 4,1737	0,5217	+ 0,1026	+ 0,0128
		Retention		Retention	

sobald dies geschehen ist, während der Thyreoideaperiode, kehrt der Organismus, was das Calcium anbetrifft, wieder in den Zustand der Vorperiode mit geringem Kalkansatz zurück. Die specifische Wirkung des Phosphors bei Osteomalacie, denn eine solche anzunehmen, rechtfertigt neben den bekannten klinischen Erfahrungen auch dieser Versuch, ist demgemäss nicht so aufzufassen, dass mit einem Schlage ein dauernder Umschwung im Kalkstoffwechsel auftrete. Die Regeneration steigt, aber sie fällt auch sofort mit Einführen und Aussetzen des Phosphors. Wir sehen daraus, dass die Phosphortherapie bei Osteomalacie nur dann Erfolg hat, wenn sie durch lange Zeit continuirlich angewandt, dauernd die Halisteresis unterdrückt.

Berechnet man, was der Organismus unserer ersten Patientin während des ganzen Versuches an Kalk gewonnen hat, so ergiebt sich durch Addition der zurückgehaltenen Mengen während der 29 Tage der Vorphosphor- und Thyreoideaperiode, abzüglich des Verlustes in der Nachperiode eine Gesammtretention von 1,8567 g CaO. Nimmt man nun an, die Tendenz des Körpers, Kalk anzusetzen, wie sie sich in der Vorperiode durch eine Retention von 0,0602 g CaO pro Tag kundgiebt, hätte während der ganzen Versuchszeit angehalten, so ergäbe sich eine voraussichtliche Kalkretention von $29 \times 0{,}0602 = 1{,}7458$ g. In Wirklichkeit sind 1,8567 g gewonnen worden.

Diese beiden Zahlen decken sich beinahe vollkommen und beweisen eben, dass nur eine durch Monate oder Jahre fortgesetzte Phosphortherapie den früheren Kalkverlust wieder einbringen kann.

Die Phosphorsäurebilanz zeigt in der

Vorperiode	eine Retention	von	0,1374 g	pro	Tag
Phosphor-	„	„	„ 0,2656	„	„
Nach-	„	„	„ 0,3697	„	„
Thyreoidea-	„	„	„ 0,5217	„	„

Im Gegensatz zu den Schwankungen des Kalkes ergiebt sich eine regelmässig rasch zunehmende P_2O_5 Aufspeicherung, welche anscheinend von der Phosphortherapie nicht beeinflusst wird. Zweifellos steht dieses Verhalten mit der Zunahme des Körpergewichtes in engem Zusammenhang. Die P_2O_5-Retention beträgt während des ganzen Versuches 12,16 g. Das Körpergewicht steigt um 3,7 kg. Berechnen wir diesen Gewinn von 12,16 g P_2O_5 auf Musculatur, so finden wir unter der Annahme, das Muskelfleisch enthalte 3,4 prom. Phosphorsäure[1]) 3,5 kg. Bei unserer Patientin beträgt die Gewichtszunahme 3,7 kg. Die Uebereinstimmung dieser Zahlen liesse sich verwerthen für die Annahme, die P_2O_5 möchte in der gekräftigten Musculatur Verwendung gefunden haben; eine exacte Kenntniss über die Vertheilung der zurückgehaltenen P_2O_5 könnte aber nur eine Analyse des gesammten Stoffumsatzes garantiren.

Für den 2. Versuch. Bei Frau Gehrig ist die Tabellenordnung die Gleiche wie bei Frau Gasser.

Tabelle V. Menge, specifisches Gewicht, P_2O_5- und CaO-Gehalt im Harn und Koth der einzelnen Tage.

Tabelle VI. Tagesbilanz.

Tabelle VII. Calcium und Phosphorbilanz der vier Perioden.

Tabelle VIII giebt eine graphische Darstellung der Resultate des Stoffwechselversuches bei beiden Fällen.

Calciumbilanz

in der Vorperiode	Mehrausscheidung	von	1,9550 g	=	0,2443 g	pro	Tag
„ „ Phosphor-	Retention	„	0,3417 „	=	0,0284 „	„	„
„ „ Nach-	Mehrausscheidung	„	0,0246 „	=	0,0035 „	„	„
„ „ Thyreoidea-	„	„	1,2388 „	=	0,1548 „	„	„

Die Vorperiode setzt sofort nach der Spitalaufnahme ein, sie zeigt uns die Kranke in einem noch wenig beeinflussten Zustande, im floriden Kalkabbau. Bedenken wir, dass die Halisteresis bereits seit Jahren am Skelett zehrt, so muss die Mehrausscheidung von täglich 0,24 g CaO als eine hohe bezeichnet werden. Nun wird Phosphor gegeben. Mit einem Schlage ändert sich die Bilanz, der grosse Kalkverlust sistirt; es ergiebt sich sogar eine kleine Retention. Die Krankheit steht still, die Ausgleichung des Verlustes beginnt. Während der folgenden sieben Tage wird der Phosphor wieder ausgesetzt. Der Einfluss der Entziehung wird in diesem Falle nicht klar illustrirt. Es dürften wohl die ersten Tage noch unter der Nachwirkung des Medi-

1) Hamarsten, Lehrb. d. phys. Chemie. 1899. S. 362.

Tabelle V. Gehrig.

P_2O_5 und CaO in den Ausscheidungen.

Datum	Harn				Koth		
	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	CaO	Menge	O_2O_5	CaO
			I. Vorperiode.				
1. April	1650	1013	0,9545	0,1419	22,1	1,5205	1,4019
2. „	930	1013	0,5533	0,1748	22,1	1,5205	1,4019
3. „	1580	1014	1,5035	0,1706	22,1	1,5205	1,4019
4. „	1250	1014	1,1875	0,1225	22,1	1,5205	1,4019
5. „	1505	1014	1,0950	0,1455	22,1	1,5205	1,4019
6. „	1150	1017	0,9671	0,0989	22,1	1,5205	1,4019
7. „	1170	1018	1,0647	0,1579	36,0	2,2237	1,8087
8. „	1430	1014	1,3513	0,1644	24,2	1,3012	1,3374
			II. Phosphorperiode.				
9. April	1450	1014	Verlust	Verlust	24,2	1,3012	1,3374
10. „	1290	1014	1,2900	0,1367	24,2	1,3012	1,3374
11. „	1850	1014	1,8870	0,1924	31,9	1,6977	1,3692
12. „	1320	1015	1,2144	0,1597	17,6	1,1157	1,2165
13. „	1200	1016	1,3230	0,1404	14,7	0,9339	0,9034
14. „	1180	1018	1,3015	0,1463	14,7	0,9339	0,9034
15. „	1070	1016	1,0165	0,1722	22,1	1,5866	1,5503
16. „	1040	1016	0,9880	0,1518	22,1	1,5866	1,5503
17. „	1020	1019	1,1577	0,1020	21,2	1,5055	1,4598
18. „	900	1022	1,2550	0,1494	21,2	1,5055	1,4598
19. „	1140	1014	1,5330	0,1117	22,0	1,6227	1,2625
20. „	760	1022	Verlust	Verlust	22,0	1,6227	1,2625
			III. Nachperiode.				
21. April	840	1019	1,0542	0,0848	22,8	1,5579	1,2966
22. „	960	1020	Verlust	Verlust	22,8	1,5579	1,2966
23. „	910	1020	0,9132	0,1374	26,7	1,4416	1,0637
24. „	770	1020	1,0452	0,1009	26,7	1,4416	1,0637
25. „	1145	1016	1,0604	0,1488	22,3	1,6586	1,3535
26. „	1240	1015	1,2493	0,1488	22,3	1,6586	1,3535
27. „	850	1020	1,0259	0,1127	22,6	1,4589	1,0683
			IV. Thyreoideaperiode.				
28. April	1068	1019	1,3675	0,1091	22,6	1,4589	1,0683
29. „	970	1014	0,9816	0,1756	28,0	1,6568	1,2732
30. „	690	1018	0,6590	0,0593	28,0	1,6568	1,2732
1. Mai	1280	1014	0,7654	0,0922	28,4	1,5935	1,4419
2. „	920	1019	0,8326	0,1637	28,4	1,5935	1,4419
3. „	1060	1016	1,2270	0,1378	31,4	2,2143	1,6524
4. „	860	1013	0,6845	0,2400	31,4	2,2143	1,6524
5. „	870	1018	0,9765	0,2227	22,1	1,2555	1,1546

Tabelle VI. Gehrig.

Tagesbilanz.

Datum	P_2O_5 Einnahme	P_2O_5 Ausgabe	P_2O_5 Differenz	CaO Einnahme	CaO Ausgabe	CaO Differenz
I. Vorperiode.						
1. April	2,8100	2,4750	+ 0,3350	1,3629	1,5438	— 0,1809
2. „	2,4453	2,0738	+ 0,3715	1,2774	1,5767	— 0,2993
3. „	2,5683	3,0240	— 0,4557	1,3353	1,5725	— 0,2372
4. „	2,7670	2,7080	+ 0,0590	1,3388	1,5244	— 0,1856
5. „	3,1943	2,6155	+ 0,5788	1,4172	1,5474	— 0,1302
6. „	2,7114	2,4876	+ 0,2238	1,2667	1,5008	— 0,2341
7. „	2,7509	3,2884	— 0,5375	1,2519	1,9666	— 0,7147
8. „	2,9006	2,6525	+ 0,2481	1,5288	1,5018	+ 0,0270
Summa	22,1478	21,3248	+ 0,8230	10,7790	12,7340	— 1,9950
II. Phosphorperiode.						
9. April	2,8858	[1]) 2,6218	[1]) + 0,2640	1,4631	[1]) 1,4879	[1]) — 0,0248
10. „	2,7438	2,5912	+ 0,1526	1,4671	1,4741	— 0,0070
11. „	2,8170	3,5847	— 0,7677	1,4533	1,5616	— 0,1083
12. „	2,3774	2,3301	+ 0,0473	1,4329	1,3762	+ 0,0567
13. „	2,4410	2,2569	+ 0,1841	1,3827	1,0438	+ 0,3389
14. „	2,8414	2,2354	+ 0,6060	1,4420	1,0497	+ 0,3923
15. „	2,4325	2,6031	— 0,1706	1,4059	1,7225	— 0,3166
16. „	2,3958	2,5746	— 0,1788	1,3907	1,7021	— 0,3114
17. „	2,5726	2,6632	— 0,0906	1,4425	1,5618	— 0,1193
18. „	2,5341	2,7605	— 0,2264	1,4377	1,6092	— 0,1715
19. „	2,9990	3,1557	— 0,1567	1,9525	1,3742	+ 0,5783
20. „	2,4369	[1]) 2,9163	[1]) — 0,4794	1,3951	[1]) 1,3607	[1]) + 0,0344
Summa	31,4773	32,2935	— 0,8162	17,6655	17,3238	+ 0,3417
III. Nachperiode.						
21. April	2,5462	2,6121	— 0,0659	1,4384	1,3814	+ 0,0570
22. „	2,2917	[1]) 2,5416	[1]) — 0,2499	1,3137	[1]) 1,4077	[1]) — 0,0940
23. „	2,6507	2,3548	+ 0,2959	1,2959	1,2011	+ 0,0948
24. „	2,5186	2,4868	+ 0,0318	1,2430	1,1646	+ 0,0784
25. „	2,7861	2,7190	+ 0,0671	1,4796	1,5023	— 0,0227
26. „	2,8228	2,9079	— 0,0851	1,2852	1,5023	— 0,2171
27. „	2,7727	2,4848	+ 0,2879	1,2600	1,1810	+ 0,0790
Summa	18,3888	18,1070	+ 0,2818	9,3158	9,3404	— 0,0246
IV. Thyreoideaperiode.						
28. April	2,6150	2,8264	— 0,2114	1,2834	1,1774	+ 0,1060
29. „	2,6499	2,6384	+ 0,0115	1,2957	1,4488	— 0,1531
30. „	2,5946	2,3158	+ 0,2788	1,3038	1,3325	— 0,0287
1. Mai	2,2261	2,3589	— 0,1328	1,2250	1,5341	— 0,3091
2. „	3,0686	2,4261	+ 0,6425	1,4352	1,6056	— 0,1704
3. „	3,6599	3,4413	+ 0,2186	1,8274	1,7902	+ 0,0372
4. „	2,9751	2,8988	+ 0,0763	1,2004	1,8924	— 0,6920
5. „	3,0301	2,2320	+ 0,7981	1,3486	1,3773	— 0,0287
Summa	22,8193	21,1377	+ 1,6816	10,9195	12,1583	— 1,2388

1) Für den Urinverlust ist der Durchschnittswerth aus der dem Versuchstage vorausgehenden und nachfolgenden Tagesmenge eingesetzt. Vergl. S. 611.

Tabelle VII. Gehrig.

		P_2O_5-Bilanz		CaO-Bilanz	
		Total	pro Tag	Total	pro Tag
Vorperiode 8 Tage	Einfuhr	22,1478	2,7684	10,7790	1,3474
	Ausfuhr	21,3248	2,6656	12,7340	1,5917
		+ 0,8230	+ 0,1028	— 1,9550	— 0,2443
		Retention		Mehrausgabe	
Phosphorperiode 12 Tage	Einfuhr	31,4773	2,6231	17,6655	1,4721
	Ausfuhr	32,2935	2,6911	17,3238	1,4436
		— 0,8162	— 0,0680	+ 0,3417	+ 0,0284
		Mehrausgabe		Retention	
Nachperiode 7 Tage	Einfuhr	18,3888	2,6269	9,3158	1,3308
	Ausfuhr	18,1070	2,5869	9,3404	1,3343
		+ 0,2818	+ 0,0402	— 0,0246	— 0,0035
		Retention		Mehrausgabe	
Thyreoideaperiode 8 Tage	Einfuhr	22,8193	2,8524	10,9195	1,3649
	Ausfuhr	21,1377	2,6422	12,1583	1,5198
		+ 1,6816	+ 0,2102	— 1,2388	— 0,1548
		Retention		Mehrausgabe	

camentes stehen; denn in der Tagesbilanz vom 21. bis 24. April treffen wir immer noch positive Werthe, erst vom 25. an setzt eine grössere Mehrausscheidung ein, welche den anfänglichen Gewinn der ganzen Nachperiode in Verlust umwandelt. In der vierten Periode schliesslich finden wir wiederum die ursprünglichen hohen negativen Differenzen. Der Process kehrt nach vorübergehender künstlicher Unterbrechung wieder in das Stadium des raschen Kalkabbaues zurück. Im Ganzen sind in 35 Tagen 2,87 g CaO dem Körper entzogen worden.

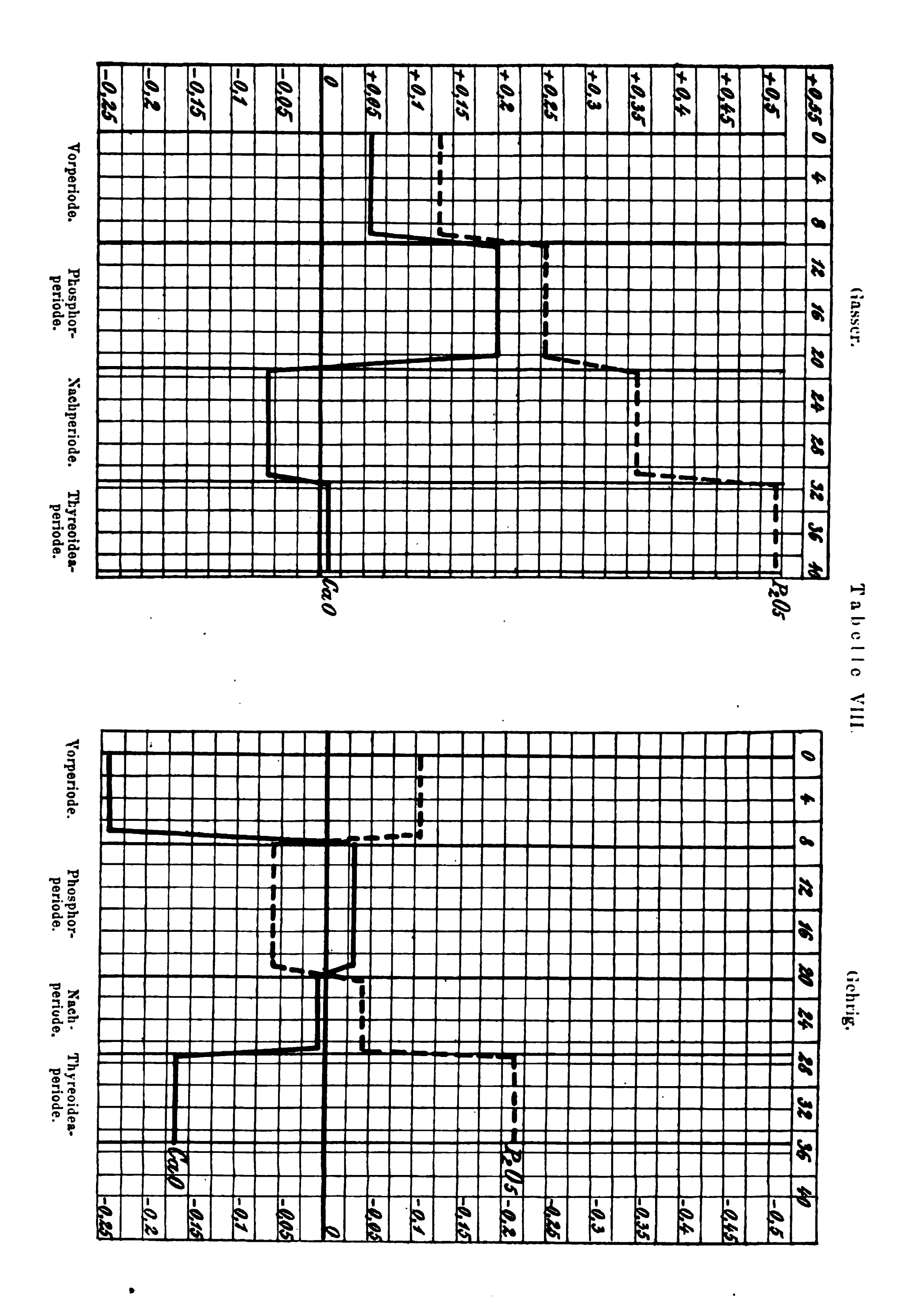
Einen gänzlich verschiedenen Verlauf nimmt die

Phosphorsäurebilanz

in der Vorperiode eine tägl. Retention von 0,1028 g
" " Phosphor- " " Mehrausscheidung " 0,0680 "
" " Nach- " " Retention " 0,0402 "
" " Thyreoidea- " " " " 0,2102 "

Die graphische Darstellung zeigt uns das directe Spiegelbild vom Calciumstoffwechsel. Neben einer Mehrausscheidung von Kalk eine P_2O_5-Retention in der Vorperiode. Die Phosphortherapie bewirkt Kalkansatz; aber eine ebenso geringe P_2O_5-Mehrausscheidung. In der Nachperiode der wieder einsetzende Kalkverlust und eine wenig grössere Phosphoretention, welche in der Thyreoideaperiode, bei Abfall der Calciumcurve auf die ursprünglichen Werthe die anfängliche Retention noch übertrifft. Im Ganzen gewinnt der Organismus 3,7682 g, aber das Körpergewicht bleibt constant.

Klinisch unterscheidet sich dieser zweite Fall von dem ersten durch eine viel hochgradigere Störung des Allgemeinbefindens, durch einen


Tabelle VIII.
Gasser.
Vorperiode.
Phosphor-periode.
Nachperiode.
Thyreoidea-periode.
CaO
P2O5
Gehrig.
Vorperiode.
Phosphor-periode.
Nach-periode.
Thyreoidea-periode.
CaO
P2O5

steten Fortschritt zum Schlimmeren. Die Phosphortherapie, die bei Frau Gasser sofortige Besserung der Beschwerden und eine baldige Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit erzielte, welche seither anhält, brachte der Anderen erst nach längerer Zeit Linderung der Schmerzen, erst nach Monaten konnte sie das Bett verlassen. Zu einer völligen Wiederherstellung ist es nie mehr gekommen. Dass aber auch hier der eingeschlagene Weg, die Phosphortherapie, der richtige gewesen ist, beweisen eben die gefundenen Bilanzen. Wäre der Phosphor in einem früheren Stadium mit Ausdauer angewandt worden, so hätte gewiss der fortschreitende Kalkabbau und damit der hochgradige Kräfteverfall verhütet werden können.

Die beiden Versuche zeigen, dass der Kalkstoffwechsel der Osteomalacischen durch die Phosphortherapie günstig beeinflusst wird. Bei der ersten, später geheilten Patientin wird eine erhebliche Kalkretention erzielt, in dem zweiten, ungünstig verlaufenden Falle wird der weitere Kalkverlust beseitigt. Dieser Einfluss dauert aber nur so lange an, als das Medicament gegeben wird. Mit dem Aussetzen desselben tritt eine Kalkmehrausscheidung auf, so dass der Effect wieder ausgeglichen wird. Das Resultat dieses im kleinen durchgeführten Stoffwechselversuches ist durch den späteren Krankheitsverlauf bestätigt worden.

Im Folgenden soll eine Zusammenstellung bisheriger Stoffwechseluntersuchungen an Osteomalacischen gegeben werden. Tabelle IX giebt unter Anführung der betreffenden Autoren die Uebersicht über diese Resultate. Durch Umrechnung der Gesammtresultate verschieden langer Versuchsperioden auf den täglichen Durchschnittswerth dürften sich die einzelnen Befunde am besten vergleichen lassen.

Die ersten vollständigen Bilanzen sind 1894 von Limbeck und Neumann mitgetheilt worden. Frühere Forscher haben wohl gründliche Harnanalysen vorgenommen; wir wissen aber durch von Noorden, dass gerade der Kalk zum weitaus grössten Theil durch den Darm ausgeschieden wird, und auch die Phosphorsäure verlässt, an Erdalkalien gebunden, in grosser Menge auf diesem Wege den Organismus. Die blossen Harnanalysen haben demnach nur einen bedingten Vergleichswerth. Maassgebend sind erst die vollkommenen Bilanzen derjenigen Autoren, welche einer genau berechneten Nahrungseinfuhr die Summe der Ausscheidungen in Koth und Urin gegenüberstellen.

R. v. Limbeck[1]) fand bei einer 56jährigen Magd mit beginnender Osteomalacie neben einem durchaus normalen Stickstoffstoffwechsel eine beträchtlich gesteigerte Kalkausfuhr. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Kalkeinnahme eine sehr geringe gewesen ist.

Siegfried Neumann[2]) hat 1893 bei einer 37jährigen Frau mit

1) R. v. Limbeck, Zur Kenntniss der Osteomalacie. Wien. med. Wochenschr. 1894. No. 17.

2) Siegfried Neumann, Quantitative Bestimmung des Ca, Mg und der P_2O_5 im Harn und Koth bei Osteomalacie. Archiv f. Gynäk. 1894. Bd. 47.

Tabelle IX.

Resultate der Stoffwechselversuche bei Osteomalacie.

Autor	Versuchsdauer Tage	CaO Einnahmen	CaO Urin	CaO Kot	CaO Ausgaben	P_2O_5 Einnahmen	P_2O_5 Urin	P_2O_5 Kot	P_2O_5 Ausgaben	Differenz CaO	Differenz P_2O_5
Limbeck: Beginnende O.	—	0,49	0,29	0,63	0,92	—	—	—	—	— 0,46	—
Neumann: I. Beginnende puerp. O.	7	3,94	0,15	3,02	3,17	3,89	3,72	2,50	6,20	+ 0,76	— 2,31
2. 1 Monat später	7	4,17	0,11	3,52	3,63	4,27	1,82	0,39	2,20	+ 0,54	+ 2,07
Korczynski: I. Puerp. O. 1. Kost gemischt	5	1,26	0,28	0,64	0,93	5,88	3,76	0,85	4,61	+ 0,33	+ 1,26
2. Kost vegetab.	5	1,40	0,25	1,04	1,29	3,62	1,92	1,34	3,27	+ 0,10	+ 0,35
3. Kost gemischt	5	1,00	0,24	0,75	1,00	4,14	2,27	0,66	2,94	0,00	+ 1,20
4. Kost gemischt	5	1,00	0,19	0,97	1,16	4,14	2,18	1,15	3,33	— 0,16	+ 0,81
5. Ovarialtabletten	4	1,00	0,12	1,25	1,37	4,14	2,46	1,54	4,01	— 0,37	+ 0,13
„ II. Nullipara. 1. Kost gemischt	5	0,53	0,19	0,57	0,76	3,72	1,93	1,45	3,39	— 0,22	+ 0,33
2. Kost vegetabilisch	5	1,00	0,15	1,28	1,43	4,09	1,74	2,20	3,94	— 0,43	+ 0,15
3. Kost gemischt	5	1,00	0,10	0,83	0,94	4,09	1,94	1,18	3,13	+ 0,06	+ 0,96
4. Ovarialtabletten	4	1,00	0,14	0,95	1,09	4,09	1,85	1,40	3,25	— 0,09	+ 0,82
Neumann: II. Puerperale O. 1. Vor Castration	5	2,25	0,38	1,94	2,35	2,80	2,43	1,56	3,99	— 0,07	— 1,19
2. Nach Castration	5	2,59	0,15	1,29	1,44	3,26	1,2[illegible]	1,80	2,00	+ 0,15	+ 1,26
„ III. Vorgeschrittene O.	4	4,11	0,08	3,90	3,97	3,50	0,70	2,09	2,80	+ 0,14	+ 0,70
2. Nach Chloroform-Narkose	5	1,33	0,17	1,07	1,24	2,19	0,46	1,07	1,55	+ 0,09	+ 0,64
3. Nach Castration	5	0,73	0,03	0,60	0,63	1,25	0,44	0,50	0,94	+ 0,10	+ 0,31
„ I. Gravida	5	2,50	0,13	1,86	1,99	2,94	1,39	1,26	2,65	+ 0,51	+ 0,29
2. Nach Hysterectomie	8	2,81	0,18	2,23	2,41	3,57	1,52	1,38	2,90	+ 0,40	+ 0,67
Goldwaith: 16jähriges Mädchen. 1. Vor Castration	8	0,57	0,48	0,22	0,70	1,50	1,10	0,44	1,54	— 0,13	— 0,04
2. Nach Castration	8	0,72	0,38	0,13	0,51	—	—	—	—	+ 0,21	—
Sauerbruch: Vorperiode	11	0,78	0,15	0,70	0,86	2,02	0,69	0,93	1,62	— 0,07	+ 0,39
Phosphorperiode	10	0,80	0,16	0,43	0,50	1,53	0,80	0,47	1,27	+ 0,30	+ 0,26
Nachperiode	7	0,86	0,21	0,81	1,03	1,81	0,64	0,97	1,61	— 0,17	+ 0,19
Hotz: I. Gasser: Vorperiode	10	2,01	0,15	1,80	1,95	3,53	1,59	1,80	3,39	+ 0,06	+ 0,13
Phosphorperiode	11	2,05	0,14	1,70	1,84	3,49	1,51	1,71	3,22	+ 0,21	+ 0,26
Nachperiode	10	1,93	0,15	1,83	1,98	3,47	1,27	1,83	3,10	— 0,05	+ 0,36
Thyreoideaperiode	8	1,89	0,13	1,75	1,88	3,77	1,47	1,78	3,25	+ 0,01	+ 0,52
„ II. Gehrig: Vorperiode	8	1,34	0,14	1,45	1,59	2,76	1,07	1,59	2,66	— 0,24	+ 0,10
Phosphorperiode	12	1,47	0,14	1,30	1,44	2,62	1,30	1,39	2,69	+ 0,02	— 0,06
Nachperiode	7	1,33	0,12	1,21	1,33	2,62	1,05	1,53	2,58	— 0,00	+ 0,04
Thyreoideaperiode	8	1,36	0,15	1,36	1,51	2,85	0,93	1,71	2,64	— 0,15	+ 0,21

wenig vorgeschrittener Osteomalacie zwei Versuche angestellt, die sich über je sieben Tage erstrecken, und um einen Monat auseinanderliegen. Die Nahrung bestand aus 1,5—2,5 Liter Milch und 300 ccm Suppe täglich. Die Einnahme an CaO und P_2O_5 ist demgemäss eine grosse. Das erste Mal findet er eine Kalkretention von 0,76 und eine P_2O_5-Mehrausscheidung von 2,31 g. Das zweite Mal Retentionen: CaO = 0,54, P_2O_5 = 2,07 g. Auffallend ist die hochgradige Mehrausscheidung der P_2O_5 in der ersten Periode. Neumann glaubt, dass diese 15,18 g betragende Menge „in erster Reihe aus den Knochen, den an P_2O_5 reichsten Bestandtheilen des Organismus herstamme". Auf Grund dieses Befundes nimmt er an, dass sich die Frau damals im progressiven Krankheitsstadium befunden habe. Er stützt sich hierbei auch auf die Angabe der Krankengeschichte, wonach die Frau damals noch keiner Bewegung fähig war. Zur Zeit des späteren Versuches konnte sie sich dagegen schon ordentlich bewegen.

Die Möglichkeit, dass die P_2O_5-Bilanz wesentlich aus den Factoren des Eiweissstoffwechsels bedingt werde, ist nicht in Betracht gezogen. Auch wird nicht ausgeführt, weshalb Neumann bei der Beurtheilung des Krankheitsstadiums auf die Kalkbilanz verzichtet. Ich glaube, die Phosphorsäure kann aus verschiedenen Quellen stammen, auch aus anderen Organen, für Aenderungen am Aufbau der Knochen dagegen, giebt der Kalkstoffwechsel das beste Criterium. Halten wir uns an die Krankengeschichte dieses Falles. Die Frau hat sechs Wochen vor Beginn des ersten Versuches die neunte Entbindung durchgemacht. Im Laufe der siebenten Gravidität war die Osteomalacie zum Ausbruch gekommen. Nach der achten fühlte sie sich ebenfalls in ihren Bewegungen einige Wochen lang gehemmt. Jedes Mal trat später spontan die Besserung der Beschwerden ein — der typische Verlauf der puerperalen Osteomalacie. — Wir dürfen deshalb wohl annehmen, dass zur Zeit des Versuches, sechs Wochen nach der neunten Geburt, als der schädigende Einfluss der Gravidität abgeklungen war, sich die spontane Regeneration wieder einstellte. Dementsprechend finden wir eben einen grossen Kalkansatz. Die negative Differenz der P_2O_5 darf mit der Versuchsanordnung in Beziehung gebracht werden; denn die oben angeführte Kost kann nicht wohl als eine normale Ernährungsweise betrachtet werden.

In Wirklichkeit befindet sich die Patientin Neumann's bereits in der ersten Periode im reparatorischen Stadium, denn es findet eine Kalkretention statt. — In therapeutischer Hinsicht empfiehlt Neumann die Verabreichung von Phosphorsäure, speciell die Milchdiät, „da die Milch, abgesehen von ihren übrigen Vorzügen für die Ernährung, in so grosser Menge P_2O_5 enthält, die, wie es scheint zum Ersatz jener P_2O_5 genügt, die während des früheren Stadiums der Krankheit verloren wurde".

Die Milch ist allerdings sehr zweckmässig für die Ernährung Osteomalacischer und zwar wegen ihres Kalkgehaltes, denn wie auch die Tabelle I zeigt, ist sie das einzige Nahrungsmittel, welches einigermaassen grosse Mengen organisch gebundenen Kalkes einführt, und eben des Calciums bedarf der Organismus zum Ausgleich des Knochenverlustes.

Phosphorsäure geniessen wir in allen anderen Nahrungsmitteln, besonders im Fleisch und Brod zur Genüge.

Senator[1]) bestimmte bei einer 42jährigen Frau die Stickstoff-, CaO- und P_2O_5-Ausscheidung unter dem Einfluss von Thyraden Knorr und Oophorin Freund. Die Nahrung war eine gleichmässige, wurde aber nicht der Analyse unterworfen. Er fand während der subjectiven und objectiven Besserung in der Oophorinperiode eine erheblich gesteigerte Kalkabgabe und glaubt daraus den Schluss ziehen zu dürfen, dass auch ohne Abnahme der Kalkausfuhr eine Besserung der Osteomalacie eintreten könne. Dieser 11tägigen Oophorinperiode liegt jedoch nur eine einzige Kothbestimmung, der am ersten und zweiten Tag ausgeschiedenen Menge und fünf Harnanalysen zu Grunde.

Korczynski[2]) führte an zwei Osteomalacischen fünf bezw. vier periodenweise angeordnete Untersuchungen aus. Bei der ersten Patientin handelt es sich um eine puerperale Form; der zweite Fall betrifft eine 20jährige Nullipara. Die einzelnen Versuche umfassen je fünf Tage. In der ersten Periode wurde eine gemischte Kost mit ziemlich hohem N- und P_2O_5-Gehalt gegeben; in der zweiten vegetabilische Kost mit unbedeutender N-, mittlerer Phosphor- und hoher Kalkmenge; die dritte und vierte entspricht einer Nahrungsweise von gewöhnlicher Zusammenstellung; während der letzten wurden bei gleicher Kost sechs bis neun Ovarialtabletten à 0,25 g Substanz gegeben. Eine Besserung der Krankheit wurde während der Versuchszeit bei keiner der beiden Personen beobachtet.

Im ersten Fall zeigt die Kalkausscheidung im Harn anfänglich normale Werthe, sinkt aber in der vierten und fünften Periode auf sehr geringe, subnormale Mengen. Zugleich steigt der Kalkgehalt des Kothes, und dadurch wird die ursprünglich positive CaO-Bilanz in eine negative umgewandelt.

Für den zweiten Fall ist die Kalkbilanz mit Ausnahme einer geringen Retention in der dritten Periode stets negativ, der Urinkalk steht unter der Norm. Phosphorsäure wird in allen Versuchen zurückgehalten. Das normale Verhältniss der P_2O_5-Ausscheidung in Harn und Koth hat eine Aenderung erfahren. Während bei Gesunden über 80 pCt. des Phosphors im Urin abgegeben werden, sinkt hier die Menge bis auf 50 pCt der Tagesausscheidung. Daraus ergiebt sich die Thatsache, dass Kalk- und Phosphorabgabe einander parallel gehen. Eine Verminderung der Kalkmenge im Urin wird von einer geringeren Phosphorsäuresecretion begleitet, gleichzeitig steigt aber die Abgabe der beiden durch den Darm. Korczynski glaubt, aus seinen Befunden auf eine Prognose schliessen zu dürfen. Wenn nämlich im Harn normale Phosphor- und Kalkquantitäten gefunden werden, soll die Krankheit zur Besserung und zur Ausheilung neigen; wenn aber die anormalen Verhältnisse längere Zeit

1) H. Senator, Zur Kenntniss der Osteomalacie und der Organotherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 6.

2) L. R. v. Korczynski, Zur Kenntniss des Stoffwechsels bei Osteomalacie. Wiener med. Presse. 1902. S. 1073.

bestehen, scheint die Prognose eine ungünstige zu sein. Er empfiehlt dann als Ultimum refugium die Castration.

Dies führt uns zu den Stoffwechselversuchen, welche zur Feststellung therapeutischer Einflüsse auf die Osteomalacie vorgenommen wurden.

Siegfried Neumann[1]) hat in dieser Weise bei 3 Frauen den Erfolg der Castration studirt. Der erste Fall zeigt uns eine 36 jährige Kranke, bei welcher das Leiden nach der sechsten Geburt aufgetreten war. Da während der folgenden 6 Monate trotz guter Spitalpflege, jedoch ohne specielle Therapie, sich keine Besserung zeigte, wurde die Castration ausgeführt. Daraufhin genas die Patientin. Die erste Untersuchung fand 45 Tage vor, die zweite 20 Tage nach der Operation statt; jede erstreckte sich über 5 Tage. In der ersten Periode fand er einen geringen Kalkverlust, nach der Castration einen sehr grossen Kalkansatz von 1,15 g pro Tag. Daraus geht hervor, dass die radicale Therapie in diesem Falle den Kalkstoffwechsel in der günstigsten Weise beeinflusst hat. Das Gleiche gilt auch für die Phosphorsäure.

Der zweite Fall betrifft eine 36 jährige, bereits kachektische Frau mit hochgradigen Knochenveränderungen. Der erste Versuch wurde 50 Tage vor, der zweite 8 Tage nach einer längeren Chloroformnarkose vorgenommen, um den Einfluss dieser, von Petrone empfohlenen Therapie zu bestimmen. Da sich klinisch keinerlei Einwirkung auf den Krankheitsverlauf constatiren liess, wurde nach Kurzem die Castration ausgeführt und 5 Tage später eine neue Versuchsperiode angeschlossen. Die beiden ersten Bilanzen ergaben eine geringe Kalkretention, welche durch die Chloroformnarkose nicht verändert wird, auch die Castration bewirkt keinen Kalkansatz, allerdings auch keine Besserung. Die Phosphorsäureretention geht während der ganzen Zeit langsam zurück. Auf Grund dieses Befundes glaubt N., dass der osteomalacisch erkrankte Organismus nur bis zu einer gewissen Grenze CaO und P_2O_5 verlieren könne, später vollziehe sich eine geringe Retention dieser Stoffe; jedoch ohne dass dadurch die früheren Verluste gedeckt werden könnten.

Der dritte Fall giebt die Fortsetzung der in der ersten Publication Neumann's erwähnten Versuche von 1893. Ein Jahr lang hatte sich die Frau nach ihrem Austritte gesund gefühlt, dann wurde sie von Neuem gravid und damit war die Veranlassung zum Wiederaufflackern der Osteomalacie gegeben. Als Gravida im fünften Monat kam sie wieder zur Spitalaufnahme. Da die Krankheit stürmische Fortschritte machte, wurde die Hysterectomie des graviden Uterus mit Entfernung der Adnexe ausgeführt. Die Heilung setzte sofort ein und anderthalb Jahre später erfreute sich die Frau einer vollkommenen Arbeitsfähigkeit. Die beiden Versuche wurden 8 Tage vor, bezw. 20 Tage nach der Operation angestellt. Zur Zeit der Schwangerschaft wurde ein Kalkansatz von 0,5 g

1) Siegfried Neumann, Weitere Untersuchungen über die Stoffwechselverhältnisse des Ca, Mg, P_2O_5 und Nitrogens bei puerperaler Osteomalacie, mit besonderer Rücksicht auf die durch Castration verursachten Veränderungen. Archiv f. Gynäk. Bd. 51. 1896.

gefunden. Der Organismus hat im Vergleich zu der früheren, ersten Retention von 0,76 g weniger CaO zurückgehalten. Neumann folgert daraus, dass der Kalkbedarf der Frucht mindestens theilweise aus dem Vorrath des mütterlichen Körpers gedeckt worden sein müsse. Es scheint mir jedoch keineswegs bewiesen, dass ein täglicher Kalküberschuss von 0,5 g CaO zur Entwicklung eines 5 monatigen Fötus nicht genüge. Die Gewichtszunahme eines Fötus beträgt vom fünften bis zum sechsten Monat etwa 400 g. Aschenanalysen solcher Früchte sind wohl bisher nicht ausgeführt worden. Den Aschengehalt von Neugeborenen bestimmten Camerer und Söldner[1]) auf 2 pCt., darunter CaO 9,0 auf 100 g Asche. Berechnen wir an Hand dieser Zahlen den Kalkansatz des menschlichen Fötus zwischen dem fünften und sechsten Monat, so finden wir für 30 Tage nur eine Zunahme von 0,8 g CaO, eine Menge, die jedenfalls durch die von Neumann constatirte Retention von 0,5 g pro Tag reichlich geliefert werden kann, ohne dass „der mütterliche Vorrath“ angegriffen werden müsste.

Nach der Hysterectomie wurden täglich 0,4 g Kalk retinirt. Neumann glaubt, dass die Regeneration der Knochen zu dieser Zeit schon beendet sein müsste, da die Patientin sich bereits gesund fühlte und keiner grösseren Kalkmengen mehr bedurfte. Die Phosphorsäure ergiebt nach der Castration gesteigerten Ansatz. Zum Schlusse fasst Neumann seine Untersuchungen folgendermaassen zusammen:

Die Kalkausscheidung im Urin ist zu Beginn der Krankheit am grössten; später nimmt sie in Folge der Decalcination allmählich ab. Die anfänglich grossen Kalkverluste finden später eine Grenze; der Organismus hält den Rest zähe zurück. Hat der Körper in kurzer Zeit viel Kalk verloren, so vermag er denselben sehr rasch wieder zu ersetzen. Die operative Therapie vermag den Stoffwechsel in der günstigsten Weise zu beeinflussen; aber die Castration hat nur bis zu gewissen Grenzen ihre Berechtigung. In sehr vorgeschrittenen Fällen kann sie schaden.

Zu ähnlichen Ansichten kommen auch Goldwaith, Osgood und Rudden[2]). Diese haben bei einem 16 jährigen Mädchen mit sehr verunstaltetem Skelett zwei Bestimmungen von 8 und 14 Tagen ausgeführt. Sie fanden vor der Castration, bei allerdings geringer Nahrungszufuhr, einen Calcium- und Phosphorsäureverlust, einige Monate nach der Operation eine Kalkretention von 0,2 g täglich. Die zweite Phosphorsäurebestimmung fehlt hier.

Die jüngste Arbeit zur Feststellung therapeutischer Maassnahmen gegen Osteomalacie, welche gewissermaassen die Veranlassung zu den vorliegenden Untersuchungen gegeben hat, bildet die Abhandlung von F. Sauerbruch[3]), welcher den Einfluss der Phosphortherapie bestimmte.

---

1) Citirt bei Albu und Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin. 1906. S. 25.

2) A study of the metabolism in osteomalacia. The american journal of physiol. Bd. 14. (1905.) S. 389.

3) F. Sauerbruch, Ein Beitrag zum Stoffwechsel des Kalks und der Phosphorsäure bei infantiler Osteomalacie. Inaug.-Diss. Leipzig. 1902.

Es handelt sich um einen 8 jährigen Jungen, der seit mehr als 2 Jahren an juveniler Osteomalacie leidet, welche sich durch zahlreiche Fracturen und Verbiegungen des Skelettes äussert. Der Kranke erhält Phosphorleberthran. Allgemeinbefinden und Gewichtszunahme sind befriedigend, aber die Knochenbrüchigkeit blieb bestehen. Die Versuchsanordnung ist eine ähnliche wie für unsere Fälle — Vor-, Phosphor- und Nachperiode. Für die Vor- und Nachperiode ergab sich ein durchschnittlicher Kalkverlust von 0,07 resp. 0,17 g pro Tag. Während der Phosphordarreichung wurde ein täglicher Ansatz von 0,3 g beobachtet. Dieses auffallende Resultat schreibt S. der Wirkung der Phosphortherapie zu. Die P_2O_5-Bilanz erfährt dagegen keine bemerkenswerthe Aenderung. Sowohl in der Vor- wie in der Nachperiode findet eine Retention statt, 0,39 resp. 0,19 g. Während der Phosphoreinwirkung ergiebt sich ein mittlerer Ansatz von 0,25 g.

Gegen Sauerbruch's Arbeit liesse sich vielleicht einwenden, dass die Angaben darüber fehlen, wie der Koth abgegrenzt und für die einzelnen Tagesausgaben berechnet wurde. Am 9. März und am 15. März, an 2 Tagen seiner Phosphorperiode, gingen die Gesammtausscheidungen verloren. Indem nun auch die Einnahmen für die Gesammtberechnung weggelassen wurden, sind die Verlusttage ganz aus der Bilanz ausgeschaltet worden; es konnte aber mit dem Koth eine grössere Menge weggegossen worden sein, welche eigentlich für die Bilanz der vorherigen Tage in Betracht zu ziehen wäre. Ausserdem ist nicht zu ersehen, wie S. für 200 g Milch eine Kalkeinfuhr von 0,639 g CaO pro Tag findet. Seine Tabelle der Nahrungsmittelanalysen ergiebt für 100 g die Werthe 0,161 bis 0,191 g CaO.

Den in Tabelle IX aus der mir bekannten Literatur gesammelten Zahlen füge ich zum Vergleich die Resultate der eigenen Beobachtungen bei. Aus diesen Erfahrungen dürften etwa folgende Schlüsse über den Ablauf des Kalk- und Phosphorstoffwechsels zu ziehen sein.

Was den Kalk anbetrifft, so muss zur Beurtheilung der Frage, ob eine pathologische Mehrausscheidung vorliege, vor Allem eine genügend grosse Einnahme an resorbirbarem Calcium garantirt sein, denn auch beim Gesunden findet, wie Renvall[1]) gezeigt hat, eine negative Kalkbilanz statt, sobald die zugeführte Menge ein gewisses Minimum nicht erreicht. Renvall berechnet den täglichen Kalkbedarf des Erwachsenen auf 0,6 g, Bertram[2]) auf 0,4 g CaO. Unter den zusammengestellten 32 Versuchsperioden finden wir 4 Mal kleinere Werthe, nämlich bei Korczynski's 2. Fall im ersten Versuch, bei Neumann's 2. Castrationsfall nach der Operation, bei Goldwaith's Versuchen. Unter solchen Bedingungen ist ein Kalkverlust wohl erklärlich; und wenn Neumann bei einer Einnahme von 0,73 g noch eine kleine Retention von 1 dcg erzielt, so spricht dies eigentlich nur dafür, dass

1) G. Renvall, Zur Kenntniss des P-, Ca-, Mg-Umsatzes beim Erwachsenen. Scand. Arch. f. Physiologie. Bd. 16. S. 94.

2) Bertram, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 14. 1878.

bei vorhandenem Material wohl grössere Mengen assimilirt worden wären, also für den Erfolg der Castration. In den Versuchen mit grosser Kalkzufuhr treffen wir stets einen Ansatz, einzig beim ersten Neumann'schen Castrationsfall im floriden Krankheitsstadium vor der Operation und während der Nachperiode bei Frau Gasser tritt geringe Mehrausscheidung auf. Jedenfalls steht so viel fest, wollen wir bei Osteomalacie durch irgend welche Therapie eine Knochenfestigung erreichen, so muss kalkreiche Nahrung gegeben werden, und diese Bedingung erfüllt am besten die Milch.

Die Kalkausscheidung vollzieht sich in Harn und Koth. Die täglichen Urinkalkmengen beim Gesunden betragen nach Beckmann 0,5 g, Bunge 0,3 g, Schetelig 0,3—0,5 g, Renvall 0,5 g CaO[1]). In Tabelle IX finden wir fast durchweg sehr geringe Mengen von 1—2 dcg, die angeführten Normalzahlen werden kaum erreicht, jedenfalls nie überschritten, und in den Fällen, welche einer mehrmaligen Bestimmung unterworfen wurden, ändert sich die Urinausscheidung nicht wesentlich, gleichgültig, ob negative oder positive Kalkbilanz auftritt. Nur bei Neumann sinkt nach der Castration bei sehr grosser Kalkretention der Urinwerth auf die Hälfte. Eine Steigerung oder Verminderung des Kalkes in der Nahrung bleibt ohne Einfluss auf die Nierensecretion. Es steht also fest, dass die Harnsecretion sich nicht an der Halisteresis betheiligt. Die seiner Zeit von Schuchard angegebene und seither in verschiedene Arbeiten übergegangene Behauptung, dass in den Anfangsstadien der Krankheit die Harnkalkausscheidung weit über die Norm vermehrt sei, dürfte deshalb wohl bezweifelt werden.

Der Kalk verlässt den Körper auf dem Darmwege. Wir sehen gerade aus den eigenen Fällen, dass die geringste Aenderung der Kalkbilanz durch entsprechende Schwankungen im Kothgehalt verursacht wird, auch die übrigen Versuche illustriren dieses Verhalten, wenn nicht durch grössere Differenzen in der Einnahme dieses Bild gestört wird. Je höher die Kothausscheidung, desto geringer wird der Harngehalt. Es scheint, dass der Organismus bestrebt sei, auf der einen Seite zurückzuhalten, was er auf der anderen zu viel ausgiebt. Dies zeigt sich besonders deutlich in Korczynski's Versuchen, wo beim Auftreten der negativen Bilanz nur sehr niedrige Mengen im Urin ausgeführt werden. Sobald andererseits die Krankheit in das Stadium der Regeneration tritt, sei es durch verbesserte hygienische und Ernährungsverhältnisse oder durch therapeutische Einflüsse verringert sich nur die Menge des Kothkalkes.

Die Phosphorsäure schlägt im Körper 2 Wege ein. Der grössere Theil wird durch den Harn ausgeschieden. Die Quantität der P_2O_5-Secretion durch die Nieren wird, im directen Gegensatz zum Kalk, in erster Linie von der Nahrungsaufnahme bestimmt. Bei gesteigerter Zufuhr von animalischem Eiweiss, Nucleinen etc. wächst die Harnmenge, zweitens kommt der Phosphorsäureansatz in Betracht. Es ist auffallend, dass beinahe in allen Versuchen eine P_2O_5-Retention constatirt wurde,

1) Angeführt bei Renvall, l. c.

welche, wie z. B. im Falle Gasser in steter Zunahme begriffen ist. Eine Mehrausscheidung treffen wir bei 2 Patienten Neumann's, bei Goldwaith und während der Phosphorperiode der Frau Gehrig. Der osteomalacische Organismus hat augenscheinlich die Tendenz, erhebliche Mengen von Phosphorsäure aufzuspeichern. Diese Anreicherung begleitet in mehreren Fällen die klinische Besserung, ist bei Frau Gasser mit einer erheblichen Gewichtszunahme verbunden. Drittens wird die Urinausscheidung durch die Darmabgabe beeinflusst, welche normaler Weise erheblich niedriger als die Nierensecretion, bei Osteomalacischen unter dem Einfluss der vermehrten Kalkausfuhr, die Harnabgabe übertreffen kann. Diese 3 Factoren: Nahrungsaufnahme, Ansatz im Organismus und Darmausscheidung können sich in der verschiedensten Weise combiniren, so dass auch durch Beiziehen der Stickstoffbestimmung (Neumann, Limbeck, Korczynski) ein einheitliches Urtheil über die Schicksale der Phosphorsäure nicht zu gewinnen ist.

Die Phosphorsäureabgabe durch den Darm ist, wie Korczynski gezeigt hat, relativ vermehrt. Statt einer Ausscheidung von 20 pCt. fand er im Koth bis 50 pCt. (cf. S. 27). Unser erster Fall bietet die Eigenthümlichkeit, dass der CaO- und P_2O_5-Gehalt in den Fäces genau übereinstimmen, d. h. es wird in Grammen genau so viel CaO wie P_2O_5 abgegeben und die durch die Versuchsanordnung bedingten Schwankungen äussern sich bei beiden Elementen durch gleiche Gewichtsdifferenzen. Diese Erscheinung treffen wir, wenn auch nicht in so eclatanter Deutlichkeit, bei den Versuchen der Autoren wieder. Steigt die absolute Kalkmenge im Koth, so wird auch mehr Phosphorsäure abgegeben. Diese Beobachtung finden wir in 15 von 18 Vergleichsversuchen bestätigt. Nur 3 Mal besteht ein gegentheiliges Verhalten, 2 Mal bei Neumann und in der Nachperiode von Frau Gehrig. Trotz dieser Ausnahme ergiebt sich im Allgemeinen die Thatsache, dass der Phosphorsäuregehalt des Kothes in enger Beziehung steht zu dessen Kalkmenge, ja es scheint, dass er sich nur nach der durch den Darm ausgeschiedenen Quantität des Calciums richtet. Er begleitet in verschiedenen Versuchen die Kalkschwankungen, aber in Berücksichtigung der noch wenig bekannten Factoren des Phosphorstoffwechsels. Nahrungsaufnahme, Körperansatz, Harn- und Kothausscheidung, lässt sich bis jetzt nicht feststellen, welcher Natur dieser Zusammenhang eigentlich ist.

Es bestehen 2 Möglichkeiten. Entweder, die Base, der Kalk wird primär ausgeschieden und reisst die Phosphorsäure gewissermaassen mit sich; oder, die Phosphorsäure wird in übernormaler Menge frei und verbindet sich im Organismus mit dem Kalk, welcher den Knochen entzogen wird.

Die Säuretheorie spielt in der Aetiologie der Osteomalacie eine grosse Rolle. Erst wurde eine pathologische Bildung von Milchsäure, dann von Kohlensäure, schliesslich von Oxalsäure angenommen, welche den Kalk der Knochen auslaugen sollte. An die Phosphorsäure ist meines Wissens nicht gedacht worden. Nun finden wir im Koth eine vermehrte Ausscheidung von Kalk, welche, wie oben gezeigt wurde, Hand in Hand geht mit einer grösseren Abgabe von P_2O_5. Es liegt

nun sehr nahe, die Kalkausscheidung, die wir als sicheren Indicator der Halisterese betrachten dürfen, der Ammoniakausscheidung beim Diabetes resp. bei der Acidosis als Analogon an die Seite zu stellen. Wie das NH_3 im Harn durch die Anwesenheit der β-Oxybuttersäure bedingt ist, und zur Beurtheilung dieser Acidosis dient, so könnte die Kalkausscheidung im Darm auf eine andere Acidosis, eben auf vermehrte Phosphorsäure hinweisen. Diese Theorie dürfte vielleicht durch das Experiment bewiesen werden, wenn es gelingt, nach künstlicher Einverleibung von Phosphorsäure eine negative Kalkbilanz, eine Mehrausgabe durch den Darm hervorzurufen.

Jedenfalls ist die Phosphorsäure kein Indicator zur Beurtheilung, in welchem Stadium sich eine Osteomalaciekranke befindet. Die Kalkbilanz dagegen lässt dies erkennen. Finden wir hier einen Verlust, so besteht Halisteresis. Der Stillstand des Processes und die Regeneration werden durch eine positive Kalkbilanz bewiesen. Der Kalkansatz ist um so grösser, je rascher die Genesung fortschreitet. So bei Neumann's günstig verlaufenden Fällen, bei Sauerbruch und bei unserer ersten Kranken. Wo aber bereits eine Jahre lange Kalkberaubung am Skelett gezehrt hat, so dass Kachexie und schlechte Assimilation der Nahrung aufgetreten ist, da wird sowohl der zahlengemässe Kalkansatz, wie auch die subjective Besserung langsamer einsetzen.

Die Kalkbilanz belehrt uns über den Werth der eingeschlagenen Therapie.

In manchen Fällen ergiebt die Krankenhausbehandlung an sich mit ihrem günstigen Einfluss auf die Ernährungsverhältnisse und den Energieverbrauch bereits eine sichtliche Besserung; erfahrungsgemäss bei puerperalen Fällen nach der Geburt.

Insbesondere interessiren jedoch die specifisch therapeutischen Einflüsse, zunächst die Organotherapie. Bei der Verabreichung von Ovarialtabletten findet Korczynski beide Male negative Bilanzen. Die Thyreoideatabletten, welche bei unseren beiden Frauen im Anschluss an die übrigen Versuche gegeben wurden, lassen eine besondere Einwirkung der Schilddrüsensubstanz auf den Kalkstoffwechsel nicht erkennen. Immerhin sollen aus diesen 2 Fällen keine bindenden Schlüsse über die Thyreoideatherapie gezogen werden, hierzu müsste ebenfalls eine Anordnung von 3 Versuchsperioden getroffen werden. Wir betrachten diese 8 Tage vielmehr als eine einfache Verlängerung der Nachperiode, während welcher der vorausgegangene Einfluss des Phosphors und seine Entziehung langsam abklingen.

Die Chloroformnarkose nach Petrone ist auf Kalk- und Phosphorbilanz ohne Einfluss.

Nun stehen sich noch zwei gleich erprobte Massnahmen gegenüber: Die von Fehling eingeführte radicale Therapie, die Castration und die conservative, die Phosphorbehandlung. Es würde zu weit führen, das klinische Material zu berücksichtigen. Aus der gegebenen Zusammenstellung von Stoffwechselversuchen illustriren 4 den Einfluss der Castration.

Der zweite Fall von Neumann wird durch die Operation geheilt. Statt eines Deficites vorher tritt eine grosse Retention von 1,15 g CaO

pro Tag auf. Sein dritter, bereits weit vorgeschrittener Fall wird nicht gebessert; der anfänglich geringe Kalkansatz sinkt weiter von 0,14 auf 0,10 g. Die erste Kranke kommt nach Entfernung des graviden Uterus mit den Adnexen zur Genesung; es besteht eine positive Kalkbilanz, Goldwaith erzielte durch die Castration ebenfalls einen günstigen Verlauf und verzeichnet an Stelle der Mehrausscheidung einen erheblichen Kalkgewinn.

Die Stoffwechselversuche bestätigen somit die klinischen Erfahrungen der operativen Therapie.

Nicht alle Fälle werden geheilt; sehr vorgeschrittene bleiben öfters unbeeinflusst; aber wenn die Krankheit in das Stadium der Regeneration tritt, wird sie von Kalkansatz begleitet.

Dem radicalen Vorgehen ist die Phosphortherapie an die Seite zu stellen. Im Sauerbruch'schen Falle wird die bestehende Halisteresis durch die Einwirkung des Phosphoröls in eine wesentliche Kalkretention umgewandelt.

Durch die eigenen Untersuchungen glaube ich den günstigen Einfluss des Phosphors auf den Kalkstoffwechsel bei Osteomalacischen nachgewiesen zu haben; denn bei der ersten Frau führt diese Therapie zu einem gesteigerten Kalkansatz, zur Heilung, bei der Anderen setzt sie dem stetigen grossen Kalkverlust eine Grenze und unterbricht den weiteren Fortschritt des Leidens. Es zeigt sich aber, dass die Phosphortherapie nur während der Zeit ihrer Anwendung wirksam ist, setzt man das Medicament nach Kurzem aus, so wird der Effect durch eine Mehrausscheidung wieder ausgeglichen. Nur eine über lange Zeit fortgesetzte Phosphorbehandlung führt zu einem dauernden Resultat.

Darüber, wie der Phosphor eigentlich auf die Knochensubstanz einwirkt, besteht gegenwärtig noch keine Erklärung: den einzigen sicheren Anhaltspunkt giebt uns Wegner[1]), welcher nach Darreichung von anorganischem Phosphor bei neugeborenen Kaninchen charakteristische Veränderungen der Knochen auftreten sah. Er berichtet darüber: „Unter dem Einfluss der Phosphorfütterung wird an allen den Stellen, wo sich aus Knorpel physiologisch spongiöse Substanz entwickelt, statt dessen ein Gewebe erzeugt, das bei blosser Betrachtung wie die Rinde von Röhrenknochen, also wie Compacta aussieht, am intensivsten um die Kerne der Epiphyse und Diaphyse der Oberschenkel. Hier bildet es einen dichten, weissen Saum statt der weitmaschigen, rothes Mark enthaltenden Spongiosa. Die Substanz erweist sich mikroskopisch als wirklicher wohlgebildeter Knochen. Die Markräume sind reducirt bis auf die Weite der Havers'schen Canäle in der gewöhnlichen Compacta, indem die Knorpelzellen nicht in Markzellen, sondern in Knochenkörperchen umgewandelt werden. Setzt man die Phosphorfütterung weiter fort, so wird von dem Intermediärknorpel der Röhrenknochen immer weiter verdichtetes Gewebe apponirt, während die vorhandene Spongiosa nach physiologischem Gesetz zur Bildung der Markhöhle eingeschmolzen wird. Ordnet man

1) Wegner, Der Einfluss des Phosphors auf den Organismus. Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 1872. Bd. 55.

eine Phosphorfütterung mit Intervallen an, so finden sich abwechselnd Schichten von verdichteter, compacter und weitmaschiger spongiöser Substanz.

Nach vollendetem Wachsthum wird bei Phosphordarreichung die Spongiosa der Epiphysen und der Wirbel wohl dichter, die Bälkchen breiter und dicker, aber es bildet sich nicht annähernd die Sklerose wie beim wachsenden Thier. Nach Wegner resultirt die Phosphorwirkung nicht aus den Oxydationsproducten, sondern sie beruht auf einem formativen Reiz specifischer Art, den der im Blut circulirende Phosphor auf die osteogenen Gewebe ausübt.

Mit dieser Darstellung, welche an Präcision nichts zu wünschen übrig lässt, müssen wir uns vor der Hand begnügen. In wiefern der pathologisch veränderte, speciell der osteomalacische Knochen, bei welchem Resorption und Apposition die grösste Rolle spielen, einer solchen „Sklerose" fähig ist, ist durch anatomische Untersuchungen nicht aufgeklärt. Der klinische Verlauf und die Stoffwechselversuche unter dem Einfluss der Phosphortherapie lassen etwas Aehnliches vermuthen.

Aus diesen Erfahrungen möchte ich aber noch weitere therapeutische Schlüsse ziehen.

Liesse sich diese, das Knochengewebe verdichtende Eigenschaft des Phosphors nicht auch gegen andere pathologische Processe anwenden, bei welchen die Knochenbildung gestört ist oder eine krankhafte Einschmelzung stattfindet? Die günstige Wirkung der Phosphoremulsion bei Rhachitis ist ja allbekannt; es möchte sich vielleicht empfehlen, den Versuch der Phosphorbehandlung auszudehnen auf schlecht consolidirte Fracturen und namentlich auf die Tuberculose.

XLVII.

Aus dem chemisch-pathologischen Laboratorium der k. k. Krankenanstalt „Rudolf-Stiftung".

Ueber den Abbau des Nahrungs-Eiweisses in der Leber.

Von

Dr. **E. Freund** und Dr. **G. Toepfer.**

In einer unlängst erschienenen Arbeit[1]) hat der eine von uns über Versuche berichtet, in denen wir, um zu eruiren, wo Nahrungs-Eiweiss-Abbau im Organismus stattfinde, versucht hatten, vor Allem an der Leber, und zwar an der Hungerleber, Durchblutungs-Versuche mit arteriellem Blut anzustellen.

„Die auf diese Weise am Hungerthiere gewonnenen Resultate stellen sich folgendermaassen dar:

1. Nach der Durchblutung der Leber mit eigenem Blut findet keine Anhäufung von Abbauproducten im Blute statt.

2. Nach der Durchblutung der Leber unter Zusatz von körperfremdem Globulin findet ebenfalls kein Abbau durch die Leber statt.

3. Nach der Durchblutung der Leber unter Zusatz von Verdauungsproducten des Fibrins — Witte-Pepton — findet keine Anhäufung von Abbauproducten im Blute statt, wohl aber eine geringe Vermehrung der coagulirbaren Eiweisskörper unter Abnahme der Albumosen.

4. Dagegen findet man bei gleichzeitiger Durchblutung der Leber und des Darmes eine Vermehrung der Abbauproducte.

5. Eine Vermehrung der Abbauproducte ist auch in gleicher Zeit lediglich bei Exstirpation der Nieren zu erzielen.

Es ergibt sich sonach aus den gewonnenen Resultaten, dass die Leber nur unter Zuhülfenahme des Verdauungsapparates einen Abbau der zugeführten Eiweisskörper in erheblicher Menge zu vollziehen im Stande ist."

Widersprachen auch diese Resultate der althergebrachten Annahme, dass die Zelle des Organismus stets Eiweiss abbauen müsse, so waren sie doch mit einer Reihe neuerer Beobachtungen über den Eiweiss-Abbau im Organismus ganz gut in Einklang zu bringen.

---

1) G. Toepfer, Ueber den Abbau der Eiweisskörper in der Leber. Zeitschrift f. exp. Path. u. Therap. 1906. 3. Bd.

Mit Cohnheim's[1]) Befunde des Erepsins im Darme, das Deutero-Albumosen rasch weiterspaltet, tauchte die Annahme auf, dass aus dem Darme überhaupt nur weit abgebaute Bruchstücke des Eiweisses in den Organismus gelangten.

Kutscher und Seemann[2]) fanden nicht nur, dass Albumosen und Peptone im Darme nicht in nennenswerther Menge nachgewiesen werden konnten, sondern, dass unter der Einwirkung des Trypsins ein wesentlicher Theil der Eiweisskörper im Dünndarm bis zu den krystallinischen Producten (Tyrosin, Leucin, Arginin, Lysin) gespalten wird.

Da sie diese Spaltungsproducte in der Blutbahn nicht auffinden konnten, auch wenn ein künstlicher Kreislauf zwischen Herz, Lunge und verdauendem Darm hergestellt war, nahmen sie an, dass es in der Darmwand zu einer derartigen Umwandlungs-Synthese der Spaltungsproducte komme, dass sie als solche nicht nachzuweisen wären.

Einem ähnlichen Gedankengange folgend glaubte Salaskin[3]) im Pfortaderblute Vermehrung von Ammoniak finden zu können, was allerdings von Bidl und Winterberg[3]) als unrichtig nachgewiesen wurde. Eine ganz besondere Stütze erlangten die Annahmen von der Resorption des N-haltigen Materials in Form weit abgebauter Bruchstücke des Eiweisses durch die Versuche von O. Loewi[4]), die später von Henriquez und Hansen[5]) und von Abderhalden und Rona[6]) Bestätigung fanden, der mit „biuretfreien" Pankreas-Producten Stickstoffgleichgewicht beim Thier erzielen konnte.

Es wäre mit diesen Anschauungen ganz im Einklang gewesen, dass auch bei der Leber-Durchblutung nur dann Abbauproducte nachweisbar gewesen wären, wenn derartige Resorptionsproducte durch das Pfortaderblut zugeführt würden.

Aber in scheinbarem, wesentlichem Gegensatz zu den von uns gefundenen Thatsachen schien uns ein Theil der Beobachtungen von Schöndorff. Schöndorff[7]) leitete, um den Einfluss der Ernährung auf den Eiweiss-Abbau der Zelle zu studiren, das Blut eines hungernden Hundes durch die Hinterbeine und Leber eines gefütterten Hundes, und das Blut eines gefütterten Hundes durch die gleichen Organe eines hungernden Hundes.

Als Maass für die Grösse der Eiweisszersetzung diente der Harnstoff-Gehalt des Blutes vor und nach der Durchblutung.

Er fand

1. Bei dieser Durchleitung von Hungerblut durch die Organe und Leber eines gut genährten Thieres tritt eine Steigerung des Harnstoffgehaltes des Blutes ein.

---

1) O. Cohnheim, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 33. 451—465.

2) Kutscher und Seemann, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 35. 432. 1900.

3) Salaskin und Zaleski, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 35. 246. 1903. Bidl und Winterberg, Pflüger's Archiv. 88, 140, 200.

4) O. Loewi, Exp. Arch. Bd. 48. 303. 1902.

5) Henriquez und Hansen, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 43. 417. 1905.

6) Abderhalden und Rona, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 39. 81. 1903.

7) Schöndorff, Pflüger's Arch. Bd. 54. 420—483. 1893.

2. Bei der Durchleitung von Hungerblut durch die Organe und Leber eines Hungerthieres findet keine Veränderung im Harnstoffgehalt des Blutes statt.

3. Bei der Durchleitung von Blut eines mit Eiweiss reichlich genährten Thieres durch die Organe und Leber eines hungernden Thieres tritt eine Verminderung des Harnstoffgehaltes des Blutes ein.

Er folgerte: Die Grösse der Eiweisszersetzung hängt ab von dem Ernährungszustande der Zelle und nicht von dem Eiweissgehalte des intermediären Säftestromes.

Und darin lag ein Widerspruch zu unseren Resultaten.

Allerdings zeigt ein genauer Vergleich beider Beobachtungen, dass keine unüberbrückbaren Gegensätze vorhanden sind.

Auch wir haben ganz so wie Schöndorff gefunden, dass Hungerblut, wenn es durch die Hungerleber geleitet wird, keine Vermehrung der N-haltigen Eiweiss-Abbauproducte zeigt.

Am reichlich gefütterten Organe haben wir keine Durchblutungen angestellt, da uns die Vortäuschungsmöglichkeit durch auswaschbares Material zu gross schien; der leicht verständliche positive Ausfall des Versuches bedeutet keinen Widerspruch zu unseren Resultaten, ebenso wenig, wie die Thatsache, dass reichlich gefüttertes Blut, das durch die Hungerleber geleitet wird, dort Harnstoff verliert. Der Gegensatz liegt nur darin, dass Schöndorff den Abbau nicht nur der Oertlichkeit, sondern auch lediglich der Zellensubstanz des gefütterten Organes zuschreibt, während wir das neu aufgenommene stickstoffhaltige und abbaufähige Material in der Pfortader zugeleitet finden. Und darin liegt auch gleich die Lösung des scheinbaren Widerspruches.

Schöndorff hat ja nur arterielles Blut zur Durchleitung benützt, er hat Pfortaderblut gar nicht geprüft.

Welchen Unterschied dies macht, sieht man leicht aus folgender Ueberlegung.

Wenn das Hungerblut überhaupt beim Durchtritt durch die Hunger-Organe keinen Abbau des stickstoffhaltigen Materials bewirkt, woher kommt dann der Harnstoff des Harnes des Hungerthieres? Und woher das Einschmelzen der stickstoffhaltigen Gewebsbestandtheile?

Unter Zugrundelegung des Schöndorff'schen Hunger-Durchblutungs-Versuches dürfte ja beim Hungerorgan überhaupt kein Abbau des stickstoffhaltigen Materials erfolgen, die Organe dürften daher nicht abnehmen.

Man darf auch fragen: Selbst wenn das genährte Organ Ort und Materiale des Stickstoff-Substanz-Abbaues darstellt, woher erhält es dann reine Nährsubstanz, die es aus dem Hungerorgane zu einem gefütterten Organ macht?

Das kann doch nur durch das „gefütterte“ Blut geschehen.

Diese Ueberlegungen waren ja auch für uns maassgebend, als wir nach den Durchblutungsversuchen am Hungerorgan mit arteriellem Blut zu dem gleichen Ergebniss wie Schöndorff gekommen waren, daran zu denken, dass auf irgend einem Wege ein Zerfall auch im Hungerzustande erzielbar sein müsse.

Das war der Grund, an die Mitbetheiligung des Darmes und an die Versuche mit Pfortaderblut zu denken.

Für die endgültige Entscheidung dieser Frage waren zwei Versuche erforderlich, nämlich durch die Hungerleber sowohl Hunger-Pfortaderblut als gefüttertes Pfortaderblut zu leiten und nachzusehen, wie sich in beiden Fällen der Abbau des eiweisshaltigen Materials verhält.

Die Versuchsanordnung war derart, dass die Lebern von 2 Hunden, die $2^1/_2$ Tage gehungert hatten, bei dem einen Hund mit eigenem defibrinirten Pfortaderblut, bei dem anderen Hund mit dem defibrinirten Pfortaderblut eines dritten gut genährten und in Verdauung befindlichen Hundes $1^1/_2$ Stunden lang durchblutet wurden und das Blut sowohl eine Viertelstunde nach Beginn wie am Schlusse des Versuches auf Gesammt-Stickstoff und Abbauproducte geprüft wurde.

Dabei wurde so vorgegangen, dass das entnommene Blut zunächst auf die doppelte bis dreifache Quantität verdünnt wurde und für Doppel-Analysen die Quantitäten von 10 ccm resp. 20 ccm für Gesammt-N und Eiweiss-N, während der Rest (entsprechend ca. 150 ccm Blut) für die Bestimmung des Abbau-N benützt wurde.

Das in gewöhnlicher Weise durch Coagulation von Eiweiss befreite Filtrat wurde auf das ursprüngliche Volumen des Blutes vorsichtig eingeengt (150 ccm) und dann je 20 ccm für Gesammt-N der eiweissfreien N-haltigen Substanz, 40 ccm für Zinksulfat-Sättigung und 60 ccm für Bestimmung des Stickstoffwerthes im Phosphorwolframsäure-Niederschlag und die Harnstoffbestimmung im Phosphorwolframsäure-Filtrat verwendet. Bei der Fällung mit Zinksulfat ergab sich dadurch, dass vor der Sättigung noch nur zu einem Drittel gesättigt wurde, die Möglichkeit einer Controlle der Coagulation gegenüber der Vortäuschung von Albumosen durch Acid-Albumine, die ja schon bei Drittel-Sättigung ausfallen.

Hunger-Thiere-Leber-Durchblutungen.

	Mit eigenem Pfortaderblut		Mit fremdem in Verdauung befindlichen (gut genährten) Hunde-Pfortaderblute	
	Gewicht 6,5 kg		Gewicht 5,5 kg	
	in 100 ccm Blut vorher	in 100 ccm Blut nachher	in 100 ccm Blut vorher	in 100 ccm Blut nachher
Gesammt-N des Blutes . .	4,47 g	4,12 g	4,06 g	4,10 g
Gesammt-N des eiweissfreien Filtrates	0,048 g	0,09 g	0,09 g	0,194 g
N des Zinksulfat-Niederschlages	0,015 g	0,024 g	0,035 g	0,062 g
N des Phosphorwolframsäure-Niederschlages . .	0,019 g	0,0407 g	0,0452 g	0,083 g
N des Harnstoffes (Schöndorff)	0,026 g	0,045 g	0,041 g	0,10 g

Die Ergebnisse des Versuches lassen sich relativ gut miteinander vergleichen, da, wie der gleiche Gesammt-Stickstoff des Blutes zeigt, gleiche Blut-Concentrationen vorhanden waren.

In den Zahlen des Gesammt-Stickstoffes des eiweissfreien Filtrates zeigt sich als Hauptergebniss, dass sowohl bei Durchblutung mit Hungerpfortaderblut, als mit „gefüttertem“ Pfortaderblut die stickstoffhaltigen Abbauproducte zunehmen. Bei dem Durchblutungsversuche mit „gefüttertem“ Pfortaderblute allerdings mehr als doppelt so stark, als bei dem Versuche mit dem Hungerpfortaderblut, was umsomehr in die Wagschale fällt, als ja der Versuch mit dem „gefütterten“ Blut an einem Hund von geringem Gewichte vorgenommen wurde.

Die Zunahme betrifft in beiden Fällen alle untersuchten Fractionen des eiweissfreien Filtrates, inbesondere allerdings den Harnstoff. Bei diesem klaren Resultate kann es keinem Zweifel unterliegen, dass gerade im Hinzutreten des Pfortaderblutes zur Leber eine wichtige Vorbedingung des Ernährungs-Eiweiss-Abbaues gegeben ist.

Ist die Leber gut genährt, hat sie eben durch die Pfortader Nahrungsmaterial empfangen, dann kann auch bei Durchblutung mit arteriellem Hungerblut Abbau erzielt werden, wie dies Schöndorff gelang.

Indem wir im Obigen den ersten Zerfall des resorbirten Nahrungs-Eiweisses in die Leber verlegen, sind wir uns klar, dass dies eben nur für den Fall der Norm gilt.

Die Lebensmöglichkeit nach Leber-Exstirpation[1]) zwingt ja zu der Annahme, dass der Abbau nicht allein an die Leber gebunden sein könne; unzweifelhaft bleibt bloss die Nothwendigkeit der Zufuhr des abbaufähigen Materials durch die Pfortader. In einer demnächst erscheinenden Arbeit soll über die damit zusammenhängenden Fragen zusammenfassend berichtet werden.

1) Entleberte Frösche können bis 20 Tage lang leben. Roger, Compt. rend. soc. biol. 44. 529–531.

XLVIII.

Aus der II. medicinischen Universitäts-Klinik in Berlin.

Gesammt-N- und Aminosäurenausscheidung im Hunger.[1]

Von

Dr. **Theodor Brugsch** und Dr. **Rahel Hirsch,**
klin. Assistenten.

Während im acuten Hungerzustand die Curve der Gesammtstickstoffausscheidung bei Männern durch eine grössere Reihe von Fällen gut bekannt ist — es sei nur an die Versuche mit den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt, sowie Succi erinnert —, liegt eine über eine längere Zeit sich erstreckende Untersuchungsreihe des Gesammteiweissumsatzes bei einer normalen Hungerkünstlerin[2]) noch nicht vor; insofern füllen die nachstehenden Untersuchungen eine Lücke in unseren Kenntnissen des Hungerstoffwechsels aus.

Meist sind es vereinzelte Tageswerthe oder sonst nur in kürzeren Perioden eines Hungerzustandes und dazu bei psychischen oder somatisch kranken Individuen gefundene N-Werthe, aus denen zu schliessen war, dass der inanitielle N-Standard im Hunger tiefer als bei Männern liegt, und zwar berechnet v. Noorden[3]) diesen inanitiellen N-Gehalt des Hungerurins bei Frauen im acuten Hungerzustand um 20—30 pCt. unter dem bei Männern gefundenen.

Zum Vergleiche der N-Werthe, die bei einem Hungerkünstler und bei einer Hungerkünstlerin sich finden, wollen wir unsere Werthe mit denen an Succi s. Z. von O. und E. Freund (Wien. klin. Rundschau. 1901. No. 5 u. 6) gefundenen vergleichen. Wir bemerken dazu, dass unsere Hungerkünstlerin sich in verhätnissmässig ebenso günstigem, vielleicht sogar noch besserem Ernährungszustande befand, wie s. Z. Succi (Tabelle 1).

Unsere Tabelle lässt erkennen, dass die einzelnen Tageswerthe unter dem Niveau der entsprechenden des Hungerkünstlers Succi liegen. Die

---

1) Die gesammten Untersuchungen an der Hungerkünstlerin sind mit Hülfe der Gräfin Bose-Stiftung ausgeführt, deren Curatorium wir an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank aussprechen.

2) Die genaue Beschreibung dieser Hungerkünstlerin ist in der Arbeit von Bönniger und Mohr niedergelegt, cfr. diese Zeitschrift, dieses Heft.

3) v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. 1. Bd. S. 487 ff.

Tabelle 1.

Hungertag	Succi	Hungerkünstlerin
1	17,0	—
2	11,2	8,408
3	10,5	6,592
4	10,8	7,781
5	11,2	7,856
6	11,0	7,815
7	8,8	7,128
8	9,7	6,195
9	10,0	[5,400]
10	7,1	4,384
11	6,3	5,166
12	6,8	[5,384]
13	5,1	[8.110]
14	4,7	5,958
15	5,0	5,100
16	4,2	4,060

in der Tabelle eingeklammerten Werthe fallen dabei aus der Beurtheilung heraus, da, wie wir noch sehen werden, an diesen Tagen N-haltige Substanzen der Hungerkünstlerin verabreicht wurden.

Der durchschnittliche Tageswerth der reinen Hungertage beträgt bei unserer Hungerkünstlerin = 6,4 g N, bei Succi an den entsprechenden Hungertagen 8,4; es liegt also der Hungerwerth der Frau hier thatsächlich um etwa 25 pCt. tiefer als bei Succi. Aehnlich verhalten sich die Hunger-N-Werthe unserer Frau im Vergleich zu den übrigen bisher bekannten N-Werthen der Hungerkünstler.

Die Berechnung des N-Umsatzes im Hungerzustande auf das Kilo Körpergewicht hat deshalb etwas Missliches an sich, weil das Körpergewicht sehr von dem Fettreichthum des Individuums abhängig ist und andererseits ein weniger schweres Individuum mit nur geringem Fettpolster in längerem Hungerzustande einen bedeutenderen N-Umsatz aufzuweisen hat. Hier wird also der N-Standard, auf die Einheit des Körpergewichts bezogen, einen weit höheren Werth ergeben, als im umgekehrten Falle. Und in der That schwanken die N-Standardwerthe in dieser Relation bei den einzelnen Hungerkünstlern nicht unbeträchtlich. Wir sehen aus diesem Grunde von der Aufführung eines N-Standardwerthes unserer Hungerkünstlerin als bedeutungslos ab.

Betrachtet man die N-Curve an sich, so verläuft sie in ziemlich gleichmässigem Verlaufe von Werthen, die zwischen 7 und 8 g N täglich schwanken, zu Werthen, die zwischen 6 und 5 bis 4 g liegen. Der Abfall der Curve ist ein weit weniger steiler, als man sonst an anderen Hungercurven bei Männern zu sehen gewöhnt ist. Der niedrige N-Werth am 3. Hungertage ist mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass hier der Glycogenvorrath des Organismus noch energetisch in Kraft tritt und so das Eiweiss vor Zerfall schützt; die höherwerdenden N-Werthe der nächsten Tage zeigen alsdann an, dass der Energieverbrauch des Organismus sich jetzt nur aus zwei Quellen herleitet, aus

dem Fette und dem Eiweiss. Das Bild der Eiweissausscheidung wird daher ein eindeutigeres. Die Verfolgung des Kohlenstoffwechsels vermag uns alsdann das Bild (cfr. die Untersuchungen von Mohr) der Fettzersetzung zu ergänzen.

Bei der Beurtheilung der N-Curve im Hungerzustande ist die Grösse der Urinausscheidung nicht ausser Acht zu lassen, da bis zu einem gewissen Grade die N-Ausscheidung auch abhängig von der Diurese[1]) ist. Da unsere Hungerkünstlerin eine ziemlich gleichmässige Flüssigkeitszufuhr hatte, so hält sich bis auf wenige Tage die Urinausscheidung in ziemlich engen Grenzen. Um die Abhängigkeit der N-Menge von der Urinmenge zu zeigen, geben wir in der folgenden Tabelle Urinmenge, procentische N-Ausscheidung und die Gesammt-N-Ausscheidung wieder.

Tabelle 2.

Hungertag	Urinmenge	N in %	Gesammt-N	
2	910	0,924	8,408	
3	640	1,030	6,592	
4	990	0,786	7,789	
5	1220	0,644	7,856	
6	780	1,002	8,815	
7	760	0,938	7,128	
8	590	1,050	6,195	
9	560	0,9644	5,400	10 g Alanin = 1,573 g N.
10	310	1,414	4,384	
11	450	1,148	5,166	
12	670	0,8036	5,784	10 g l. Leucin = 1,06 g N.
13	730	1,111	8,124	20 g Glycocoll = 3,546.
14	700	0,8512	5,958	
15	600	0,8500	5,040	
16	350[2])	1,162	4,060	

Die Schwankungen in der Urinmenge sind relativ grösser, als die Schwankungen in der procentischen Stickstoffzahl; in Folge dessen kann vermehrte Diurese leicht vermehrten Eiweissumsatz für den entsprechenden Tag vortäuschen, ein Umstand, der stets wohl erwogen werden sollte!

Wir gehen nunmehr zur Frage der Aminosäurenausscheidung über, jener Frage, die heute im Brennpunkte der Interessen des physiologischen Chemikers und Biologen steht. Wenn die bisher zu Tage geförderten Thatsachen noch durchaus nicht im Entferntesten der Mühe entsprechen, mit der man an das Studium des Aminosäurennachweises im Urin herangegangen ist, so liegt es vor Allem an der Technik; das Verfahren, das uns zur Auffindung der Aminosäuren im Urin dient, die β-Napthalinsulfosäurenbindung nach Fischer und Bergell ist noch keineswegs berufen,

1) Cfr. Brugsch, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. I.
2) 21stündige Urinmenge.

uns über die normaler Weise in minimalen Mengen im Urin vorkommenden Aminosäuren aufzuklären. Wir wissen heute, dass auch normaler Weise Glycocoll im Urin frei vorkommen kann, doch haben uns wiederum neuerdings die Untersuchungen von Abderhalden und Schittenhelm gezeigt dass auch dieses Glycocoll in vielen Fällen der Vorbehandlung des Urins, also artificiell der Abspaltung aus einer complexen Verbindung, sein freies Auftreten im Urin verdankt. Dass aber Glycocoll gebunden in der Hippursäure in den Urin übergeht, das haben wir schon längst gewusst, welch anderer Körper aber ausserdem Träger des Glycocolls im Urin ist, steht noch aus.

Dass pathologischer Weise Aminosäuren — also Körper des intermediären Eiweissstoffwechsels — in den Urin übergehen können, ist eine schon lange bekannte Thatsache, und dass bei reichlicher Fütterung mit Aminosäuren, also bei einer Art Ueberschwemmung des Organismus, ein Theil der Aminosäuren wieder frei ausgeschieden werden könne, haben uns Untersuchungen der letzten Zeit gelehrt.

Für den Hungerzustand schien es uns aus verschiedenen Gründen werthvoll, die Frage der Aminosäurenausscheidung in Angriff zu nehmen. Einmal hatte Brugsch[1]) bei einem früheren Hungerversuche an Succi nachgewiesen, dass die sogenannte Amidosäurenfraktion im Filtrate der Phosphorwolframsäurefällung im Hungerurin gegenüber der Norm vermehrt ist (3,7—6,9 pCt. im Hunger gegen 2—3 pCt. normal), sodann hatte Rahel Hirsch[2]) durch Fütterungsversuche am hungernden Hunde festgestellt, dass verfütterte Aminosäuren vom Hungerhunde in manchen Fällen wieder ausgeschieden werden, während sie vom reichlich ernährten Hunde stets glatt verbrannt werden. Beide Thatsachen schienen uns dafür zu sprechen, dass dem Hungerzustande in Bezug auf die Aminosäurenzerlegung eine gewisse Sonderstellung zukomme.

Wir haben nun unternommen, mit Hülfe des β-Naphthalinsulfochlorids nach der Vorschrift Fischer-Bergell's mit starker Alkalisirung des Urins die Aminosäuren darzustellen. Nach Abtrennung des in ausserordentlich reichlicher Menge schon bei alkalischer Reaction ausfallenden Amids der Naphthalinsulfosäure erhielten wir als Durchschnittswerth des 5., 6. und 7. Hungertages 0,15 g der Verbindung, in der sich kein Glycocoll nachweisen liess. Wenn auch die Methode durchaus nicht quantitativ ist, so sprechen die gefundenen Zahlen doch dafür, dass die wirklichen Aminosäuren im Hungerurin der Norm gegenüber nicht nachweislich vermehrt sind, und dass auch der Glycocollnachweis im Hungerurin nicht möglich ist. Einer Frage müssen wir sodann noch nachgehen: wodurch kommt die Vermehrung der Aminosäurenfraction bei der Phosphorwolframsäurefällung im Hungerurin zu Stande? Bekanntlich sind in dieser Fraction nicht nur Aminosäuren nebst den Derivaten des Taurins und Cystins inbegriffen, sondern auch die Hippursäure und die Oxyprotsäure. Die erstere kann aber unmöglich

1) l. c.
2) Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. I.

die Vermehrung dieser Fraction zu Stande bringen, da nach eigenen Versuchen im vorgeschrittenen Hunger die Hippursäureausscheidung nicht 0,1 g beim Menschen überschreitet; in Folge dessen ist eine Vermehrung der Oxyprotsäure im Hungerzustande nicht unwahrscheinlich, eine Vermuthung, die man auch bei O. und E. Freund (l. c.) allerdings ohne irgendwelche Hinweise ausgedrückt findet.

Die zweite uns interessirende Frage war die des Schicksals verfütterter Aminosäuren im hungernden Organismus des Menschen. Trifft auch hier die von R. Hirsch an Hunden gefundene Thatsache zu? Es wurden deshalb unserer Hungerkünstlerin am 8. Hungertage 10 g inactives Alanin mit 1,573 g N, am 11. Hungertage 10 g l. Leucin mit 1,06 g N und am 12. Hungertage 20 g Glycocoll mit 3,546 g N verfüttert. Auf die Aenderung der N-Ausscheidung werden wir weiter unten eingehen, hier zunächst die Mittheilung der Thatsache, dass zwar weder Leucin noch Glycocoll in grösserer Menge im Urin mit Hülfe der Naphthalinsulfochloridmethode aufzufinden war (die Menge der Naphthalinsulfoverbindung am Tage der Glycocollverfütterung betrug in 100 ccm Urin als Reinproduct gewogen 0,04 g, Schmelzpunkt 156° C.), dass aber aus dem Urin am Tage der Alaninfütterung 3,083 g der Alaninverbindung zu isoliren war (aus 100 g Urin wurden 0,5506 g isolirt). Die Verbindung, die durch mehrmaliges Umkrystrallisiren aus heissem Wasser als schöne weisse Nadeln erhalten wurde, fängt bei 117° im Capillarrohr an zu sintern und schmilzt bei 123° zu hellem Oel. Die Verbindung drehte rechts, es handelte sich also um L-Alanin. Die Elementaranalyse ergab:

0,2050 g Substanz $C_{13}H_{13}O_4NS$ Ber. C 55,91 H 4,66
Gef. C 55,75 H 4,60

Es wurde also aus dem racemischen Gemisch das rechtsdrehende Alanin verbrannt.

Wir haben nun als Controllversuch an einer gesunden Frau unter gleichen Versuchsbedingungen 10 g Alanin bei normaler Ernährung verfüttert, ohne dass es uns aber gelang, hier in nennenswerther Menge Alanin im Urin mit Hülfe der β-Naphthalinsulfochloridmethode wiederzufinden. Nach unserem Versuche können wir also nur schliessen, dass ganz ebenso wie beim hungernden Hunde auch beim hungernden Menschen die Assimilationsgrenze für i. Alanin herabgesetzt ist, ähnlich wie sie ja auch im Hunger für Glukose herabgesetzt ist oder wenigstens herabgesetzt sein kann. Wenn Plaut und Reese (Hofmeister's Beiträge. Bd. VII. H. 7 u. 8) nach Verfütterung selbst kleinerer Mengen stets Alanin wieder zu finden glauben, so lassen sich diese Versuche nicht mit den unseren vergleichen, weil die Verfasser das Rohproduct wogen, während wir die reine Substanz zu gewinnen versuchten und andererseits bei den Autoren nicht angegeben ist, ob sie ihre Aminosäuren mit der Nahrung oder auf nüchternen Magen verfütterten, Dinge, die zur Fesstellung einer Assimilationsgrenze, wie wir ja von der Dextrose her wissen, sehr wesentlich sind. Unsere Versuche sind mit Verfütterung der Aminosäure zugleich mit der Mahlzeit angestellt, und da die Versuche unter identischen Bedingungen und bei gleicher Technik der

chemischen Analysirung angestellt sind, so sind unsere Resultate eindeutig.

Zum Schluss müssen wir noch auf die Frage der Stickstoffausscheidung nach Verfütterung der Aminosäuren eingehen: Die nach Verfütterung von 20 g Glycocoll auftretende Erhöhung der sich auf dem Niveau von ca. 5 g N haltenden Stickstoffcurve um 3 g lässt ohne Weiteres die Deutung zu, dass die 3,546 g N des Glycocolls in den Urin als Harnstoff übergegangen sind. (Die Hippursäuremenge war an diesem Tage nicht vermehrt, die Diurese [s. o.] nicht verändert!)

Hingegen erheben sich die Stickstoffausscheidungen am 8. und 11. Hungertage, wo Alanin und Leucin verfüttert wurden, nur um einige Decigramme über die durchschnittliche N-Ausscheidung der naheliegenden Hungertage. Es bliebe also die Möglichkeit, dass jene Aminosäuren (insoweit sie nicht, wie das Alanin, z. Th. unausgenützt ausgeschieden worden sind) als Calorienerzeuger verbrannt worden sind und hierdurch ähnlich wie ein Kohlehydrat den Eiweissumsatz herabgedrückt haben, dass aber die N-Curve garnicht geändert worden ist, weil der N der verbrannten Aminosäure die Eiweisssparung verdeckt. Hiergegen spricht nun die fast quantitative Erhöhung der Hunger-N-Zahl nach Glycocollzufuhr. Warum hätte das Glycocoll nicht als Calorienspender dienen sollen und hätte den Eiweissumsatz im gleichen Sinne vermindert? Viel näher liegt daher die zweite Möglichkeit, dass der Aminosäuren-Stickstoff retinirt worden ist. Nach den Versuchen von O. Loewi wissen wir ja, dass eine Retention abiureter Spaltungsproducte möglich ist.

Neuerdings sucht nun Lüthje[1]) mit seinen Versuchen zu beweisen, dass die Retention abiureter Spaltungsproducte und auch Amidosäuren nur dann möglich sei, wenn gleichzeitig grosse Mengen von Kohlehydraten verabreicht werden. Unsere Versuche beweisen, dass eine Retention von Aminosäuren-Stickstoff auch stattfinden kann ohne Kohlehydratzulage. Was aber aus diesem retinirten Aminosäuren-Stickstoff wird, geht nicht über das Niveau einer Hypothese hinaus. Wenn Lüthje aus dem Umstande, dass Stickstoff-Retention abiureter Spaltungsproducte bei Kohlehydratzulage zu Stande kommt und nicht bei Fettzulage, enge Beziehungen zwischen diesen N-haltigen Stoffwechsel-Endproducten und Kohlehydraten finden will (Lüthje sagt „vielleicht Bildung von Amidzuckern“), so ist demgegenüber zu sagen, dass die N-Bilanz, wie wir seit Voit's und später Landergreen's schönen Versuchen wissen, sich bei Zulage von Kohlehydraten stets günstiger gestaltet, als bei Zulage von Fett, da die Kohlehydrate den Fetten selbst in isodynamen Mengen als Eiweisssparer überlegen sind. Hiermit können sich allein schon die positiven N-Bilanzen in den Versuchen Lüthje's und Loewi's bei ihren Fütterungsversuchen mit abiureten Spaltungsproducten erklären, weil bei Kohlehydratzulage mehr Körpereiweiss gespart wird, als bei Fettzulage.

Zusammenfassend können wir daher sagen:

1. Der Standard-N-Werth bei einer Hungerkünstlerin liegt (um etwa 25 pCt.) tiefer, als der bei einem Hungerkünstler.

1) Pflüger's Arch. Bd. 113.

2. Die Aminosäurenausscheidung ist im Hunger nicht vermehrt, freies Glycocoll lässt sich nicht nachweisen.
3. Die Assimilationsgrenze für Alanin ist im Hunger gegenüber der normalen Ernährung herabgesetzt, dagegen wird Glycocoll und Leucin auch im Hungerzustande gut assimilirt.
4. Im Hunger kann (auch ohne Kohlehydratzulage) durch Verfütterung von Aminosäuren (Leucin, Alanin) eine Retention von Stickstoff stattfinden, hingegen wird Glycocoll fast quantitativ in Harnstoff übergeführt.

XLIX.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss hydrotherapeutischer Massnahmen auf die Leistungsfähigkeit der quergestreiften Muskulatur.

Von

Stabsarzt Dr. **Uhlich.**

(Hierzu Tafel XIII XV.)

Es ist schon eine alltägliche Laienerfahrung, dass die Einwirkung verschieden temperirten Wassers auf die Körperoberfläche in Form von Bädern bezw. Douchen und Abreibungen die Muskelkraft oder richtiger gesagt das Kraftgefühl verschieden beeinflusst, dass kalte Proceduren zu kräftigen, warme zu schwächen scheinen.

Die ersten exacten Untersuchungen über diese Frage sind von Vinaj und Maggiora mittelst des Mosso'schen Ergographens gemacht und ihre Resultate in den Blättern für klinische Hydrotherapie 1892 und 1893 veröffentlicht worden. Die dort niedergelegten Beobachtungen sind seitdem in alle Lehrbücher der Hydrotherapie widerspruchslos als allgemeine Lehrsätze aufgenommen worden.

In der Hauptsache besagen dieselben Folgendes: Allgemeine kurze Kälteanwendung verstärkt die Muskelleistungsfähigkeit und kräftigt den ermüdeten Muskel; in erhöhtem Masse tritt diese Wirkung ein, wenn der thermische Reiz mit einem mechanischen verbunden ist (Douchen, Abreibungen u. dergl.).

Wärmeproceduren dagegen verringern die Muskelkraft, wenn sie nicht wie z. B. Douchen, mit einem mechanischen Reiz verbunden sind.

Indifferente Temperaturen ohne mechanischen Reiz haben keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der Muskeln.

Soweit mir bekannt ist, hat nur Kellogg (Rational Hydrotherapy 1904) Nachprüfungen, ebenfalls mit dem Mosso'schen Ergographen, gemacht und die Resultate Vinaj's und Maggiora's im Allgemeinen bestätigt, in betreff der Wirkung heisser Proceduren aber bereits auf den wesentlichen Unterschied zwischen kurzen und langdauernden Hitzeapplicationen hingewiesen.

Praktische Erfahrungen bei der hydrotherapeutischen Thätigkeit in unserer Anstalt waren mit den Lehren Vinaj's und Maggiora's nun

aber nicht immer ganz in Einklang zu bringen und es erschien uns daher angebracht, Nachprüfungen und weitere Untersuchungen über diese Frage in grösserem Umfange an Gesunden und Kranken anzustellen. Ebenfalls mit dem Mosso'schen Ergographen habe ich mehrere Hundert Untersuchungen gemacht und will die gewonnenen Erfahrungen hier in Kürze niederlegen.

Gemessen wurde durchweg die Leistung der langen Flexoren des Mittelfingers der linken Hand bei Beugung der zweiten und dritten Phalanx zwecks Anhebens eines bestimmten Gewichtes. Handgelenk und Vorderarm der Versuchsperson waren dabei fixirt, ebenso der zweite und vierte Finger. Am mittleren Glied des Mittelfingers wurde eine breite, gut festsitzende, dabei nicht schnürende Lederschlaufe angebracht und an dieser eine Schnur befestigt. Letztere lief zu einer verstellbaren in Schienen gleitenden Platte, und von dieser wieder ging eine weitere Schnur über eine Rolle und trug ein Gewicht, welches somit bei Beugung des Mittelfingers ein entsprechendes Stück angehoben wurde. Bei ausgestrecktem Mittelfinger und gespannter Schnur befand sich das Gewicht in Ruhelage, in Folge Aufliegens der erwähnten in Schienen gleitenden Platte auf einem feststehenden, aber durch ein Schraubengewinde näher oder weiter vom Finger einzustellenden Metallblocke. Die Hubhöhen wurden auf einer rotirenden Kymographiontrommel mittelst eines Schreibhebels in Form einer fortlaufenden Curve aufgezeichnet, während ein rollendes, mit jedem Aufheben des Gewichts entsprechend weiterrückendes Messband in Centimetern die Hubhöhen addirte. Die Multiplication der Summe mit dem Gewicht ergab in Kilogrammmetern die geleistete Arbeit. Ein Metronom gab den Tact an; es war so eingestellt, dass in der Minute 60 Contractionen erfolgten (bei jedem zweiten Schlage eine). Die Belastung betrug bei Frauen 2 oder 3, bei Männern 4, seltener 3 kg.

Als sehr wichtig muss ich betonen, dass die Versuchsperson die Curve selbst nicht sieht, da sie sonst unwillkürlich psychisch beeinflusst und in der Aufmerksamkeit gestört wird, ja gegebenen Falls zu willkürlichen Modificationen der Curve veranlasst werden könnte.

Selbst bei einwandsfreier Versuchsanordnung ist vor Verwertung der Resultate zu bestimmten Schlussfolgerungen mit vielen Fehlerquellen zu rechnen. Eine sachliche Kritik wird dadurch manchmal sehr erschwert. Einmal ist ausser mit einer gewissen Geschicklichkeit und Gehör für den Tact natürlich sehr mit dem guten Willen der Versuchsperson zu rechnen und ihrer Arbeit bis zur völligen Ermüdung. Diese Arbeit ist aber keineswegs angenehm. Sodann ist die zeitliche Disposition der Versuchspersonen ganz ausserordentlich verschieden, sowohl bezüglich der Einzelleistung als der Dauer der Ermüdung nach einem Ergogramm bis zur Wiederleistung derselben Arbeitsmenge. Besonders deutlich zeigte sich immer der schwächende Einfluss von vorhergegangenem Alkoholgenuss und schlechtem, unzureichenden Schlaf. Vergleiche von Einzelleistungen an verschiedenen Tagen sind deshalb garnicht angängig. Bei Vergleichen von Versuchsreihen verschiedener Tage können ebenfalls nicht die absoluten Leistungen verglichen werden, sondern nur relative

Werte, das Verhältniss der Leistungen des einen Tages untereinander mit dem Verhältniss der Leistungen des anderen Tages untereinander.

Die verschiedene Dauer der Ermüdung bringt es mit sich, dass der kräftigende Einfluss einer hydrotherapeutischen Procedur latent bleiben kann, wenn sie zu rasch, d. h. vor Eintritt voller Erholung von der ersten Arbeitsleistung auf letztere folgt, und wofern der kräftigende Einfluss nur gering ausfällt. Wenn z. B. eine Person gewöhnlich 4 kgm leistet und nach $^1/_4$ Stunde 2 kgm, an einem anderen Tage aber nur 3 kgm und $^1/_4$ Stunde später nach kalter Douche 2 kg, oder aber vor der Douche 4 kgm und $^1/_4$ Stunde später nach der Douche 3 kgm, so ist im zweiten und dritten Falle doch ein kräftigender Einfluss der kalten Douche aus dem Vergleich der Verhältnisszahlen 3 : 2 bezw. 4 : 3 zu 4 : 2 zu ersehen. Ich will aber gleich hier bemerken, dass nur eine grosse Anzahl im Einzelfalle wiederholter Versuche mit nicht zu kleinen Unterschieden zu bestimmten Schlüssen berechtigen kann.

Ich habe mit Hülfe von Controllversuchen denjenigen Theil meiner Prüfungen, bei dem der rein kräftigende Effect hydrotherapeutischer Maassnahmen auf einen nicht ermüdeten Muskel, nicht der ermüdungsbeseitigende Einfluss gemessen wurde, so angelegt, dass ich mit Ablauf der durch das erste Ergogramm hervorgerufenen Ermüdung vor Anwendung der hydrotherapeutischen Procedur und Aufnahme des auf letztere folgenden zweiten Ergogramms bestimmt rechnen konnte. Die nöthige „Erholungszeit“ betrug meistens 1—$1^1/_2$ Stunden, öfters 2—$2^1/_2$, nicht so selten aber nur $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde, ja es kam sogar ganz vereinzelt vor, dass $^1/_4$ Stunde nach dem ersten Ergogramm ohne hydrotherapeutische Beeinflussung die Arbeitsleistung etwas grösser war, als in der ersten Curve. Bei kräftigen, gesunden Personen war die Dauer der Ermüdung sehr kurz, bei Anämischen lang. — Wenn der ermüdungsbeseitigende Einfluss hydrotherapeutischer Maassnahmen gemessen werden sollte, habe ich die Versuchsanordnung meistens so getroffen, dass 5 (bezw. 15) Minuten nach dem ersten Ergogramm ein zweites und weitere 5 (bezw. 15) Minuten später nach einer hydrotherapeutischen Procedur ein drittes aufgezeichnet wurde. Oft wurden auch noch zum Vergleich an einem anderen Tage drei Ergogramme mit denselben zeitlichen Zwischenräumen, aber ohne hydrotherapeutische Einwirkung, aufgenommen.

Schon bei Gesunden fand sich als Regel bei 5—10 Minuten langen Zwischenräumen eine fortschreitende Abnahme der Leistung. Ein kräftiger, gesunder Mann leistete z. B. 5,12—3,16—3,2 kgm bei fünfminütigen Pausen.

Bei Zwischenräumen von 15 Minuten kam es ganz ausnahmsweise vor, dass die zweite Curve noch eine grössere Arbeitsleistung ergab, als die erste, die dritte Arbeitsleistung war aber auch da immer geringer, als die zweite. Diese Thatsachen sind bei Beurtheilung der beigegebenen Curven festzuhalten. (Vergl. Versuch 18!)

Die Versuche wurden an Gesunden und dazu geeigneten Kranken gemacht; natürlich musste bei letzteren darauf Rücksicht genommen werden, dass die betreffende Procedur ihrem Körperzustand bezw. ihrem Leiden entsprach. Allzu heroische Maassnahmen, z. B. excessiv kalte

Bäder, konnte ich nur an relativ widerstandsfähigen Personen prüfen. Zu den Versuchen habe ich sonst Neurastheniker, Anämische, Chlorotische, auch Tuberculöse und Herzkranke herangezogen. Die zur Anwendung gekommenen hydrotherapeutischen Maassnahmen waren verschieden temperirte und verschieden lange dauernde Voll- und Halbbäder, Fächer- und Strahldouchen, ferner kalte Ganzabreibungen, Wellenbäder, sowie auch kohlensaure Bäder und sinusoidale Wechselstrombäder.

Die Versuche wurden Vormittags gemacht und vielfach bei der einzelnen Person wiederholt.

Bei Vergleichung der Curven sind nicht nur die Gesammtleistungen in Kilogramm-Metern, sondern auch die Form des Curvenablaufs und die Hubhöhen zu beachten.

Die Ergebnisse meiner Versuche waren ausserordentlich verschieden. Schon bei kräftigen und ganz gesunden Personen fand ich grosse individuelle und zeitliche Unterschiede, noch mehr war das bei kranken, nervösen und schwachen Constitutionen der Fall. Es zeigt sich bei solchen oft, dass der zu erwartende kräftigende Einfluss hydrotherapeutischer Maassnahmen zu gering ausfiel oder fehlte, der ermüdende noch stärker war, als beim Gesunden, und dass speciell Hitze von Blutarmen besser vertragen wurde, als Kälte. (Vergl. die Versuche 9 und 14!)

Kurze, intensive Kälteproceduren (Bäder von 20° und weniger) ohne jeden mechanischen Reiz hatten nur geringen kräftigenden Einfluss bei Gesunden (bei Kranken verwandte ich sie nicht), sie versagten aber oft und zeigten sogar einen schwächenden Einfluss (vergl. die Versuche 9 und 10!), selbst bei Personen, deren Haut die reactive Hyperämie erkennen liess. Kühle, aber nicht zu kalte Bäder (25° C.) wirkten besser auf die Muskelkraft, als extrem kalte. Ein kräftiger Diener leistete z. B. 2,6 kgm, nach 5 Minuten 1,52 kgm, weitere 5 Minuten später nach 1 Minute Bad von 25° aber 2,2 kgm.

Besser und beim Gesunden fast immer vorhanden war der Erfolg, wenn die Kälteproceduren mit energischem, mechanischem Reiz verbunden waren in Form von Ganzabreibungen, Halbbädern mit Güssen und Frottirungen und ganz besonders Strahldouchen. Eine kalte Ganzabreibung steigerte z. B. die Muskelkraft eines Gesunden auf 4,52 kgm gegen 2,8 kgm $2^1/_2$ Stunden vorher. Bei Schwächlichen und Kranken versagten aber in vereinzelten Fällen auch diese Proceduren, selbst schottische Douchen, d. h. wechselnd kalter und heisser Strahl, die im Allgemeinen noch besser wirkte, als der kalte Strahl allein.

Ein schwer Neurasthenischer leistete 1,44 kgm und nach 2 Stunden und kalter Ganzabreibung nur 1,5 kgm. Eine anämische Patientin leistete 3,6 kgm und nach einer Stunde und kaltem Strahl nur 1,8 kgm. Ein neurasthenischer Arzt hatte ein Ergogramm von 7,3 kgm, nach ermüdender Arbeit am Ergostat nur noch 3,6, durch kalte Strahldouche war dann keine weitere Steigerung zu erzielen. Ein Student, etwas anämisch, sonst gesund, leistete 4,8 kgm, nach $2^1/_2$ Stunden und schottischer Douche nur 4,0 kgm. Ein Neurastheniker leistete 6,04 kgm, nach einer Stunde ohne Procedur 4,8 kgm (also 5 : 4), anderen Tages 5,68 kgm und nach einer Stunde und kaltem Strahl 4,52 kgm (also 5 : knapp 4). Im All-

gemeinen kann ich sagen: Deutlicher, als der kräftigende Einfluss auf den nicht ermüdeten Muskel, trat meistens der ermüdungsbeseitigende Einfluss zu Tage, bei Gesunden fehlte er fast nie, bei Schwachen und Kranken fehlte er selten ganz, war aber oft sehr gering und wechselte bei verschiedenen Versuchen in der Intensität. Die beigegebenen Curven illustriren diese Verhältnisse. Im Allgemeinen entsprach einer guten Hautreaction eine gesteigerte Leistungsfähigkeit. Wenn kühle Bäder (etwa 25°) protrahirt wurden oder mit starken activen Muskelbewegungen verbunden waren, wie z. B. in unserem Motorwellenbad, beobachtete ich keine Steigerung der Muskelleistung, vielmehr öfter eine Herabsetzung derselben, auch bei gesunden Personen.

Indifferente Bäder ohne mechanischen Reiz hatten bei mässiger Dauer (15 Minuten) keinen Einfluss auf die Muskelkraft. Indifferente Strahldouchen von kürzerer Dauer hatten meist bei Gesunden einen mässigen kräftigenden Einfluss, bei Anämischen, Nervösen etc. versagten sie oft. Vergl. Versuch 16: Die kräftige Versuchsperson leistete 4,56 kgm, nach 5 Minuten noch 2,92, weitere 5 Minuten später und 2 Minuten Strahldouche von 34° wieder 4,0 kgm.

Prolongirte warme Bäder (38°—39°; 20 Minuten) setzten die Muskelkraft herab, auch beim Gesunden (vergl. Versuch 19!), ein darauffolgender kalter Strahl beseitigte die Ermüdung wieder bis zur Uebercorrectur.

Frappant war nun aber der Einfluss sehr kurzer, extrem heisser Bäder von 42° und mehr Grad und $^1/_2$—2 Minuten Dauer. Ich verweise auf die Versuche No. 11, 12, 13, 14!

Bei den Japanern sind ja längst heisse Bäder zur Stärkung und Beseitigung körperlicher Ermüdung im Gebrauch, bei uns haben sie bisher keinen Eingang gefunden, und es schien mir selbst eigentlich bisher auch schwer glaublich, dass die objective Wirkung in der That eine derartige sein könnte. Von Vinaj und Maggiora ist der Unterschied in der Wirkung kurzer und prolongirter heisser Bäder nicht beachtet worden. Kellogg, wie schon bemerkt, war der Erste in der Specialliteratur, der bestimmt die kräftigende Wirkung kurzer, heisser Bäder betonte, in der deutschen Literatur war bis auf Hinweise auf den japanischen Brauch bis jetzt garnichts darüber enthalten. Immer war nur auf Grund der Versuche von Vinaj und Maggiora der ermüdende Einfluss heisser Proceduren betont. Kellogg nennt in seiner Rational Hydrotherapy kurze, heisse Bäder das beste Mittel zur Beseitigung der Erschöpfung und betont auch, dass eine kurze anschliessende Procedur den Effect noch steigert. Ich kann diese Angaben durchaus bestätigen und mache besonders auf Versuch 11 und 15 unter den Curven aufmerksam. Geradezu verblüffend ist Versuch No. 15: Die Anfangsleistung betrug 4,0 kgm, nach 5 Minuten betrug das Ergogramm 2,4 kgm und weiter 5 Minuten später nach Bad von 42° 1 Minute und kaltem Strahl 20°—15° eine halbe Minute 8,72 kgm; dieser Effect übertrifft weit alle durch andere hydrotherapeutische Maassnahmen zu erzielenden. Was von der individuellen Verschiedenheit in der Wirkung der Kälteproceduren gesagt wurde, gilt auch hier; bei Schwächlichen und Blutarmen ist der kräftigende Ein-

fluss sehr kurzer, extrem heisser Bäder nicht so eklatant, wie bei kräftigen, gesunden Personen. Ein magerer, blutarmer Arzt leistete 2,13 kgm, nach 5 Minuten nur noch 1,02 kgm und nach weiteren 5 Minuten nach 1 Minute Bad von 42° wieder 1,56 kgm. Bei Schwächlichen und Blutarmen kann aber ein extrem heisses Bad noch kräftigend wirken, während ein kurzes, kaltes Bad bei derselben Person sogar eine schwächende Wirkung hat. (Vergl. Versuch 9 und 14!)

Dass bei derselben Person die Anspruchsfähigkeit auf dieselben hydrotherapeutischen Proceduren zeitlich verschieden war, habe ich immer wieder bestätigen können; ganz auffallend war dieses Verhalten bei Neurasthenikern.

Ich habe auch Versuche mit kohlensauren und sinusoidalen Wechselstrombädern gemacht, erstere von 34°—30° und 10—15 Minuten Dauer, letztere von 35° und 10 Minuten.

Die Resultate waren sowohl bei Gesunden als bei Kranken nicht einheitlich. In einer Reihe von Fällen traten allerdings bei Gesunden und Kranken (Anämischen, Nervösen, Tuberculösen) auffallende Steigerungen der Muskelleistung ein, auch im Vergleich zu zeitlich entsprechenden Controllversuchen ohne Procedur bezw. entsprechendem indifferenten Bad. Diese Wirkung liess sich aber bei Wiederholungsversuchen nicht ohne Ausnahmen feststellen. Bei Herzkranken konnte eine mässige Steigerung der Muskelkraft durch kohlensaure und Wechselstrombäder verhältnissmässig viel häufiger gefunden werden, als ein Nichteintreten dieser Wirkung. Die Temperatur des Bades kann dabei keine Rolle gespielt haben.

Bei einem jungen, sehr mageren Mädchen mit Mitralis-Insufficienz und -Stenose fand ich z. B. einmal eine Normalcurve von 2,36 kgm und 2 Stunden später nach sinusoidalem Strombad 4,18 kgm, ein andermal 1,62 bezw. nach dem Bade 3,3 kgm. — Bei einer schweren Aorteninsufficienz betrug die Normalcurve 2,16 kgm, und 2 Stunden später nach einem Kohlensäurebad von 32° und 10 Minuten Dauer betrug das Ergogramm 3,2 kgm. (Vergl. auch Versuch No. 17!)

Auf weitschweifige Betrachtungen über das physiologische Zustandekommen der Wirkung hydrotherapeutischer Maassnahmen auf die Muskeln kann ich hier nicht eingehen. Es ist hier noch Vieles dunkel, die Verhältnisse sind äusserst complicirt, und es kommen eine grosse Zahl einzelner Momente in Frage. Der Hinweis auf die Einwirkung differenter Temperaturen auf die Zuckung des isolirten Muskels im physiologischen Versuch genügt hier nicht. Es kommt die Wirkung auf das Centralnervensystem, die reflectorische Wirkung auf das Herz, die Aenderung der Circulation, die damit verbundene Aenderung in der Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen zum Muskel und in der Wegschwemmung von Ermüdungsstoffen aus demselben, weiter die Aenderung des Blutdruckes, der Athmung und, soweit ein mechanischer Reiz mitwirkt (Douche), der directe Reiz auf die Nervenendigungen und die contractile Muskelsubstanz zur Geltung. — Was speciell den kräftigenden Einfluss der kurzen, extrem heissen Bäder betrifft, so glaube ich wie Kellogg, dass es sich in erster

Linie um eine reflectorische Wirkung auf das Centralnervensystem handelt, sodann aber wirkt der Reiz auf die Haut gewiss auch auf das Herz wie ein primärer Kältereiz, da er momentan ebenfalls die Hautgefässe verengert und den Blutdruck erhöht. Es entsteht beim Einsteigen in's Bad eine regelrechte Gänsehaut und die Haut wird blass, ehe, allerdings sehr bald, die Hauthyperämie durch allgemeine Erweiterung der Hautgefässe, Blutdrucksenkung und später die ermüdend auf die nervösen Centra wirkende Blutüberhitzung erfolgt. Mit den allgemeinen physiologischen Erfahrungen steht der Unterschied in der Wirkung kurzer und langer, heisser Proceduren durchaus im Einklang.

Nach meinen Untersuchungen ist also der kräftigende Einfluss am grössten bei kurzen, sehr heissen Bädern mit folgender kalter Douche, es folgen in der Wirkung schottische Douchen, kalte Strahldouchen, Halbbäder, Ganzabreibungen und als ebenso wirksam kurze, heisse Bäder ohne folgende Kälteprocedur. Kalte Proceduren ohne mechanischen Reiz haben geringeren Erfolg, zu kalte schwächen. Indifferente Temperaturen sind ohne Erfolg, wenn sie nicht mit mechanischem Reiz verbunden sind, protrahirte warme Proceduren schwächen. — Meine Untersuchungen haben aber weiter gezeigt, dass diese Regeln nicht ausnahmslos gelten, nicht einmal für Gesunde, besonders aber nicht für Schwache und Anämische. Der zu erwartende kräftigende Effect ist bei letzteren geringer oder bleibt aus bezw. schlägt in's Gegentheil um.

Erläuterungen zu den Ergogrammen auf Tafel XIII—XV.

1. Versuch: Positiver Einfluss eines abgekühlten Halbbades beim Gesunden.
   Student, gesund. (Belastung 4 kg.) a) 3,52 kgm; b) Nach einer Stunde und Halbbad von 30—19° — 5 Minuten 4,56 kgm.
2. „ Positiver Einfluss der kalten Douche auf den ermüdeten Muskel beim Gesunden.
   Laborat.-Diener, kräftig, etwas fettleibig, 31 J. (Belastung 4 kg.) a) 4,92 kgm; b) (nach ermüdender Arbeit) sofort anschliessend 2,56 kgm; c) darauf sofort nach kalter Strahldouche von 18° 4,12 kgm.
3. „ Positiver Einfluss der kalten Douche auf den ermüdeten Muskel bei Anämie.
   Arzt, mager u. anämisch, 30 J., 120 Pfd. Körpergewicht. a) Normalcurve 2,2 kgm; b) nach 5 Minuten 1,64 kgm; c) nach weiteren 5 Minuten und kaltem Strahl 18—16° $1/2$ Min. 3,12 kgm. (Belastung 3 kg.)
   Derselbe, bei dem ein Bad von 20° — 1 Min. keinen kräftigenden Effect hatte. Vergl. Versuch 9!
4. „ Positiver Einfluss der kalten Douche bei Neurasthenie.
   Leichte Neurasthenie, kräftig. a) 3,72 kgm; b) unmittelbar darauf noch Douche von 16° — 4,08 kgm.
5. „ Positiver Einfluss der allmählich abgekühlten Douche auf den ermüdeten Muskel bei Neurasthenie.
   Leichte Neurasthenie. (Belastung 4 kg.) a) 3,84 kgm; b) nach $2^1/_2$ Stunde 4,08 kgm; c) darauf nach körperlicher Arbeit 2,76 kgm; d) unmittelbar anschliessend nach Douche von 35—15°, 4,24 kgm.
6. „ Positiver Einfluss der kalten Douche auf den ermüdeten Muskel bei Neurasthenie.
   Leichte Neurasthenie. a) 5,6 kgm; b) nach $1/4$ Stunde 5,8 kgm (!); c) nach weiterer $1/4$ Std. 4,0 kgm; d) nach weiterer $1/4$ Std. und Douche von 16° 6,0 kgm.

7. Versuch: Positiver Einfluss des abgekühlten Halbbades bei schwererer Neurasthenie und Anämie.
19 Jahre, Neurasthenie. Schwächlicher Patient. (Belastung 4 kg.) a) 2,0 kgm; b) nach einer Stunde und Halbbad von 30—16° 5 Min. 3,0 kgm.

8. " Positiver Einfluss der schottischen Douche beim Gesunden.
Laborat.-Diener, kräftig, etwas fettleibig, 31 J. alt, Körpergewicht 184 Pfund. a) Nach Ermüdung 3,2 kgm; b) 5 Minuten später schottischem Strahl $1^1/_2$ Min. (40° und 16°) 4,8 kgm. (Belastung 4 kg.)

9. " Negativer Einfluss des kalten Bades beim Anämischen.
Arzt, 30 J., schlank, anämisch, sonst gesund. a) 2,64 kgm; b) zwei Stunden später nach 1 Min. kaltem Bad von 20° 1,05 kgm. (Schlechte Hautreaction.) (Belastung 3 kg.)

10. " Negativer Einfluss des kalten Bades beim Gesunden.
Arzt, 30 J., gesund, sehr kräftig, Körpergewicht 185 Pfd. a) 7,2 kgm; b) 2 Stunden später nach 1 Min. Bad von 20° (Reaction vorhanden) 3,6 kgm. (Belastung 4 kg.)

11. " Positiver Einfluss des kurzen, extrem heissen Bades beim Gesunden.
Arzt, sehr kräftig. a) 4,8 kgm; b) unmittelbar darauf nach $1^1/_2$ Min. heisses Bad von 42°, 7,48 kgm.

12. " Positiver Einfluss des kurzen, extrem heissen Bades auf den ermüdeten Muskel beim Gesunden.
Arzt, sehr kräftig. a) Normalcurve 4,96 kgm; b) nach 5 Minuten 4,32 kgm; c) nach weiteren 5 Minuten 2,56 kgm; d) nach weiteren 5 Min. und Bad von 42° — $^3/_4$ Min. 5,72 kgm. (Belastung 4 kg.)

13. " Positiver Einfluss des kurzen, extrem heissen Bades beim Fettleibigen.
Diener, kräftig, etwas fettleibig, sonst gesund. (Belastung 4 kg.) a) Normal-Ergogramm 2,8 kgm; b) nach 5 Minuten 1,64; c) nach weiteren 5 Minuten und Bad 42° — $^3/_4$ Min. 4,4 kgm.

14. " Positiver Einfluss des kurzen, extrem heissen Bades auf den ermüdeten Muskel beim Anämischen.
Arzt, schwächlich, anämisch. (Belastung 3 kg.) a) 2,12 kgm; b) nach 5 Minuten 1,02; c) noch 5 Minuten später nach $^3/_4$ Min. Bad von 42°, 1,56 kgm; d) noch 5 Min. nach c und nach kaltem Strahl 1 Min. 1.41 kgm.

15. " Positiver Einfluss des kurzen, extrem heissen Bades mit nachfolgender kurzer, kalter Douche auf den ermüdeten Muskel beim Gesunden.
Arzt, 30 J., gesund, sehr kräftig. a) 4,0 kgm; b) 5 Minuten später 2,4 kgm; c) 5 Minuten später nach Bad 42° — 1 Min. und kaltem Strahl 20°—15° — $^1/_2$ Min. 8,72 kgm. (Belastung 4 kg.)

16. " Positiver Einfluss des indifferenten Strahles beim Gesunden.
Laborat.-Diener, kräftig, etwas fettleibig. a) 4,56 kgm; b) nach 5 Minuten 2,92 kgm; c) weitere 5 Minuten später nach indifferenter Strahldouche (34°) 2 Min. 4,0 kgm. (Belastung 4 kg.)

17. " Positiver Einfluss des kohlensauren Bades beim Tuberculösen.
Student, mittelkräftig, Spitzenkatarrh. (Belastung 4 kg.) a) 3,16 kgm; b) nach 2 Std. und kohlensaurem Bad von 30° — 15 Min. 4,8 kgm.
Derselbe Patient hatte nach 2 Stunden ohne hydroth. Procedur seine Anfangsleistung noch nicht wieder erreicht.

18. " Vergleichende Ermüdungscurven ohne Procedur.
Junges Mädchen, mittelkräftig (Ischias). Belastung 3 kg.) a) 2,52 kgm; b) nach 5 Minuten 1,47 kgm; c) nach weiteren 5 Minuten 1,02 kgm.
Niedrigerwerden der Hubhöhen deutlich.

19. " Negativer Einfluss des langen, warmen Bades auf den nicht ermüdeten Muskel und positiver Einfluss des kalten Bades auf den erschlafften und ermüdeten Muskel.
Laborat.-Diener, 31 J., kräftig, Körpergewicht 184 Pfund. Normal-Ergogramm 5,12 kg. a) Nach $1^1/_2$ Stunden und 20 Minuten Bad 39° 3,72 kgm; b) unmittelbar darauf nach 2 Min. Bad 25° 6,08 kg. (Belastung 4 kg.)

Anmerkung: Versuch 2, 8, 13, 19 betreffen dieselbe Person.
" 3, 9, 14 " " "
" 10, 11, 12, 15 " " "

L.

Aus der medicinischen Klinik zu Tübingen.

Ueber die Veränderungen der Temperaturtopographie unter dem Einfluss kalter Bäder.

Von

Walter Alwens.

In einer grossen Anzahl von Arbeiten ist versucht worden, aus den Veränderungen der Temperatur einzelner Körpertheile Schlüsse auf deren jeweilige Durchblutung zu ziehen. Herr Dr. Otfried Müller veranlasste mich, diese Methode zur Nachprüfung und Ergänzung seiner Arbeit „über die Blutvertheilung im menschlichen Körper unter dem Einfluss thermischer Reize“ (1) zu verwenden.

Zunächst handelte es sich dabei um die Kreislaufverhältnisse in der Körperperipherie, und demgemäss kamen im Wesentlichen Messungen der Hauttemperatur in Betracht.

Die Literatur über die Temperaturtopographie der Haut ist eine sehr ausgedehnte. Bis zum Jahre 1901 ist sie in der Arbeit von Boye: „Beitrag zur Lehre von der normalen Hauttemperatur des Menschen“ (2) ausführlich berücksichtigt. Die letzten grösseren Arbeiten auf diesem Gebiet stammen aus der Krehl'schen Klinik von Grünenwald (3) und Oehler (4). Aus der allerneuesten Zeit ist endlich noch eine Arbeit von Gärtner-Wien (5) zu nennen.

Die genaueste Methode zur Bestimmung der Hauttemperatur ist die thermoelektrische. Leider hat dieselbe den grossen Nachtheil äusserst complicirt, zeitraubend und räumlich wenig beweglich zu sein, so dass sie für klinische Untersuchungen ausscheidet. Sie ist von Kunkel (6) und Rubner (7) angewandt worden und hat sehr schöne Resultate ergeben.

Wesentlich einfacher und handlicher ist die Benutzung von Quecksilberthermometern. Die Resultate, die man bei ihrer Verwendung erhält, sind aber, wie schon oft und jüngst erst wieder von Gärtner (5) betont wurde, durchaus nicht ohne Weiteres als einwandsfrei hinzunehmen. Setzt man ein Hautthermometer der Haut auf, so wird, wie schon Rubner (7) hervorgehoben hat, die Temperatur der betreffenden Hautstelle verändert, indem sich die Wärme des Gewebes und des Quecksilbergefässes gegeneinander auszugleichen haben. Dieser Vorgang ist ein ungemein langsamer, und viele Beobachter haben demgemäss ein sehr langes, allmäh-

liches Ansteigen des Thermometers gesehen. Andererseits wird aber durch ein lange fortgesetztes Aufsetzen eines Thermometers mit breiter Basis auf die Haut die Wärmeabgabe der letzteren durch Strahlung vermindert und auf diese Weise wieder die Hauttemperatur künstlich erhöht. Um diese Schwierigkeiten mehr oder weniger zu umgehen, sind eine grosse Anzahl von verschiedenen Methoden zur Messung der Hauttemperatur mit Quecksilberthermometern empfohlen worden. Die älteren Autoren legten ein Thermometer einfach der Haut an und schützten dasselbe durch schlechte Wärmeleiter nach aussen.

Eine Verfeinerung dieser Methode bestand darin, dass die verwendeten Thermometer vorher auf einen gewissen voraussichtlich dicht unterhalb der zu bestimmenden Temperatur gelegenen Wärmegrad erwärmt wurden. Dadurch sollte der Ausgleich zwischen der Temperatur des Gewebes und derjenigen des Thermometers einen möglichst geringfügigen Fehler bedingen.

Um den Fehler, der durch das dauernde Bedecken einer bestimmten Hautstelle mit einem Thermometer, wie oben ausgeführt, gemacht wird, zu vermeiden, hat dann Oehler (4) das vorher leicht erwärmte und durch eine Glasglocke nach aussen hin geschützte Thermometer unter langsamem Gleiten auf einer Hautstelle von der Grösse eines kleinen Handtellers umhergeführt. Er glaubte auf diese Weise innerhalb einer Minute an dem Thermometer die wahre Hauttemperatur annähernd ablesen zu können.

Diese Methode ist von Gärtner (5) neuerdings kritisirt und durch eine andere in ähnlicher Weise bereits von Liebermeister (8) geübte ersetzt worden. Bei dieser Methode wird das Hautthermometer erst bis dicht unterhalb des voraussichtlichen Temperaturgrades erwärmt. Beim Aufsetzen desselben auf die Haut ergiebt sich aus dem raschen Ansteigen des Quecksilberfadens, dass die zu messende Temperatur höher liegt. Nunmehr wird das Thermometer bis dicht oberhalb der fraglichen Temperatur gesteigert und von neuem aufgesetzt. Aus dem sofortigen Sinken des Quecksilberfadens ergiebt sich wiederum, dass die Temperatur tiefer liegt. Zwischen diesem Maximum und Minimum liegt also die zu messende Temperatur. Wählt man bei erneuter Messung das Minimum etwas höher, das Maximum etwas tiefer, so kann man nach den Angaben Gärtner's die Differenz zwischen beiden leicht auf 0,4° C. einengen, d. h. der durchschnittliche Fehler nach oben und unten wird 0,2° C. nicht wesentlich übersteigen.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen, die Hauttemperatur durch einfaches kurzes Berühren mit dem Thermometer zu bestimmen, steht die Forderung Rosenthals (9), dass das Thermometergefäss allseitig von dem zu messenden Medium umgeben sein müsse. Dieser Forderung genügen die Versuchsanordnungen, bei denen die Thermometer zwischen den Fingern oder Zehen oder in der geschlossenen Faust untergebracht werden. [S. Grünenwald (3), Liebermeister (10), Schwarz (11).] In derselben Richtung gehen auch die Bestrebungen Senators (12), der das Thermometer in einer künstlich aufgehobenen Hautfalte versenkt und dort mit Heftpflaster fixirt.

Wenn auch durch keine der genannten Methoden der Temperaturmessung mittelst Quecksilberthermometern wirklich genaue Werthe zu erzielen sind, vielmehr stets mehr oder weniger grosse Fehler mit in Kauf genommen werden müssen, so lassen sich doch aus immer wiederkehrenden gleichartigen Temperaturänderungen gewisse Schlüsse auf die veränderte Durchblutung der gemessenen Hautpartien ziehen. Diese Schlüsse werden um so gerechtfertigter erscheinen, wenn die verschiedenen Methoden bei ihrer Anwendung immer wieder Temperaturveränderungen in gleicher Richtung ergeben. Ich habe deshalb bei meinen Untersuchungen die Anwendung aller oben angeführten Messmethoden mittelst Quecksilberthermometern versucht.

Ich betone ausdrücklich, dass die von mir gefundenen Temperaturwerthe entsprechend den obigen Ausführungen keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen. Mein Ziel war lediglich die Auffindung von Temperaturdifferenzen unter dem Einfluss von Kaltreizen, und diesem Zweck genügen relative Werthe vollständig.

Zur Untersuchung der Circulationsverhältnisse im Innern des Körpers habe ich, wie unten näher ausgeführt werden wird, unter bestimmten Kautelen Thermometer in die Nasenhöhle und in den Mastdarm eingeführt.

Zur Messung in der Nase wurden feine, in Zehntel-Grade eingetheilte, 26 cm lange, mit einem Quecksilbergefäss von 6—5 cm Länge versehene Thermometer verwendet, die sich möglichst weit in den unteren Nasengang einschieben liessen. Meistens gelang es, annähernd das ganze Quecksilbergefäss in die Nase einzuführen. Fixirt wurden die Thermometer in der Nase durch breite Heftpflasterstreifen, die von der Stirne nach dem aus der Nase hervorragenden Ende des Termometers hinliefen. Bei einer Anzahl von Versuchen wurden beide Nasenlöcher dicht mit Watte verstopft, um den Einfluss der durch das Bad veränderten Athmung auf das Thermometer auszuschalten. Es hatte sich nämlich, wie zu erwarten war, gezeigt, dass die Thermometer innerhalb des unteren Nasenganges respiratorische Schwankungen machten. Es wäre also zu erwarten gewesen, dass bei der Verstärkung der Respiration im kalten Bade ein Sinken des Thermometers in der Nase allein durch diesen Vorgang hervorgerufen werden könnte.

Die Messung der Temperatur während des Bades speciell in der Nasenhöhle erschien aus folgenden Gründen angezeigt: Wie O. Müller in seiner oben citirten Arbeit gezeigt hat, tritt bei einer Kaltapplication eine Gewichtszunahme, bei einer Warmapplication eine Gewichtsabnahme des Kopfes ein. Da sich nun plethysmographisch nachweisen liess, dass die äusseren Bedeckungen des Kopfes bei Kaltapplicationen auf eine beliebige Stelle der Körperoberfläche an Volumen abnehmen, während sie bei Warmapplicationen eine Ausdehnung erfahren, so muss die genannte Gewichtsveränderung des Kopfes auf die Gefässe des Schädelinnern bezogen werden.

Da nun weiter der Raum innerhalb der Schädelhöhle ein constanter ist, sowohl Blut wie Gehirnsubstanz als incompressibel angesehen werden

müssen, so kann durch eine reflectorische Erweiterung oder Verengerung der Arterien im Schädelinnern allein eine Gewichtsveränderung des Kopfes noch nicht erklärt werden. Erklärlich wird die inzwischen auch am curarisirten Thier mit absoluter Sicherheit festgestellte Gewichtsveränderung des Kopfes bei Warm- und Kaltreizen bei gleichzeitiger entgegengesetzter Volumenreaction der äusseren Kopfbedeckungen nur unter der Annahme, dass die extracraniell an der Schädelbasis gelegenen Venengebiete bei einer vermehrten Fluxion zum Schädelinnern stärker, bei einer verminderten schwächer gefüllt werden und somit das Gewicht des gesammten Kopfes in ausschlaggebender Weise beeinflussen (vergl. die demnächst erscheinende Arbeit von O. Müller und Siebek). Da nun speciell in der Nasenhöhle sehr reichliche, von aussen her mit dem Thermometer zugängliche Venenplexus vorhanden sind, deren Füllungszustand bei veränderter Blutzufuhr zum Gehirn möglicher Weise wechseln könnte, so liegt es nahe, zur Lösung dieser Frage hier mit thermometrischen Untersuchungen anzugreifen.

Die Untersuchungen im Mastdarm wurden nur in geringer Ausdehnung der Vollständigkeit halber angestellt; es wurden dazu gewöhnliche Maximalthermometer, wie sie auf Station benützt werden, verwendet. Nach den Liebermeister'schen Untersuchungen ist ja bekannt, dass die Temperatur dortselbst nur ausserordentlich geringfügige und nicht charakteristische Schwankungen erleidet.

Zur Messung der Hauttemperatur durch die verschiedenen Methoden der einfachen Berührung wurden die auch von Oehler verwendeten Contactthermometer der Firma A. Haak in Jena mit horizontalem, schneckenförmig aufgerolltem Quecksilbergefäss verwendet. Das Quecksilbergefäss derselben ist zum Schutz gegen die Umgebung mit einem glockenförmigen Glasmantel versehen.

Die Messung der Hauttemperatur geschah erstens am Arm, und zwar in der Regel am Unterarm, seltener am Oberarm, die zu diesem Zwecke ausserhalb des Bades auf dem Wannenrande lagen, in einzelnen Fällen in der zur Faust geschlossenen Hand und in der geschlossenen Ellenbeuge. Zweitens auch zwischen den Zehen des Fusses, der in geeigneter Weise durch Erheben ausserhalb des Bades gelagert war, und weiter regelmässig an der Stirne.

Die Versuchspersonen lagen in der Mehrzahl der Fälle zu Beginn der Messungen in einem Vollbad von indifferenter Temperatur, d. h. also von etwa 35° C. In einer Minderzahl von Versuchen lagen sie bei hoher Lufttemperatur (ca. 25° C.) unbekleidet in der Wanne und hatten circa 20 Minuten lang Zeit, sich mit der neuen Temperatur der Umgebung auszugleichen, ehe den Messungen ein entscheidender Werth beigelegt wurde. Da es nicht möglich ist, die gesammten zahlreichen Versuche in extenso wiederzugeben, so mögen einige Beispiele genügen.

Ia. Gesunder junger Mann wird 20 Minuten lang in einem Bad von 35° C. gemessen; nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und linkem Unterarm constante Werthe erreicht. Es wird nunmehr das Bad im Verlauf von 5 Minuten auf 25° C. abgekühlt; die Temperaturen verhalten sich dabei folgendermaassen:

<table>
<tr><th colspan="2">Vor Beginn der Abkühlung</th><th>Nach 5 Min. Bad auf 25° C. abgekühlt</th><th>Nach 10 Min.</th><th>Nach 15 Min.</th><th>Nach 20 Min.</th><th>Eintritt der Reaction</th><th>Nach 25 Min.</th></tr>
<tr><td>Stirne . . . .</td><td>35,7</td><td>35,2</td><td>35,05</td><td>34.8</td><td colspan="2">35,1</td><td>35,2</td></tr>
<tr><td>Nase . . . . .</td><td>37,05</td><td>37,2</td><td>37,5</td><td>37,5</td><td colspan="2">37,35</td><td>37,3</td></tr>
<tr><td>Linker Unterarm .</td><td>35,1</td><td>34,9</td><td>34,75</td><td>34,7</td><td colspan="2">34,95</td><td>35,1</td></tr>
</table>

Es ergiebt sich also unter dem Einfluss des kalten Bades ein Sinken der Temperatur an der Stirne um 0,9° C., am Unterarm um 0,4° C. in Maximo, im Gegensatz dazu ein Steigen der Temperatur in der Nase um 0,45° C. in Maximo. Besonders charakteristisch ist die gleichzeitige Umkehrung in der Richtung des Temperaturverlaufs sowohl in der Nase wie in der Peripherie mit Eintritt der sogenannten Reaction nach 20 Minuten. In demselben Moment, in welchem die vorher sinkende Temperatur in der Peripherie in Folge der reactiven Gefässerweiterung zu steigen beginnt, sinkt die vorher steigende Temperatur in der Nase deutlich ab. Dieser Antagonismus zwischen den Temperaturen in der Nase und der Peripherie tritt in einer ganzen Anzahl meiner Versuche nicht nur zu Beginn in einer Richtung, sondern eben auch bei eintretender Reaction in entgegengesetzter Richtung deutlich zu Tage.

Ib. Gesunder junger Mann wird 20 Minuten lang in einem Bade von 35° C. gemessen; nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und rechtem Unterarm constante Werthe erreicht. Es wird nunmehr das Bad im Verlaufe von 5 Minuten auf 25° C. abgekühlt; die Temperaturen verhalten sich dabei folgendermassen:

<table>
<tr><th colspan="2">Vor Beginn der Abkühlung</th><th>Nach 5 Min. Bad auf 25° C. abgekühlt</th><th>Nach 10 Min.</th><th>Nach 15 Min.</th><th>Nach 20 Min.</th></tr>
<tr><td>Stirne . . . .</td><td>35,65</td><td>35,4</td><td>35,4</td><td>35,45</td><td>35,50</td></tr>
<tr><td>Nase . . . . .</td><td>36,8</td><td>36,95</td><td>37,05</td><td>36,95</td><td>36,95</td></tr>
<tr><td>Rechter Unterarm</td><td>33,7</td><td>32,9</td><td>32,9</td><td>33,05</td><td>33,05</td></tr>
</table>

Wenn auch der Temperaturausschlag in diesem Versuch nicht die Höhe erreicht wie bei Ia, so zeigt sich doch auch hier deutlich ein Sinken der Temperatur an Stirne und rechtem Unterarm, im Gegensatz dazu ein Anstieg in der Nase. Nach 15 Minuten setzt die Reaction ein, welche, entsprechend dem geringeren Temperaturausschlag zu Beginn, nicht mit solcher Deutlichkeit zu Tage tritt, wie beim vorhergehenden Versuch.

Ic. Soldat liegt unbekleidet in der Badewanne bei einer Lufttemperatur von 26° C. und wird 20 Minuten lang gemessen; nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und Hand constante Werthe erreicht. Es wird nunmehr im Verlauf von 5 Minuten ein Bad von 21° C. eingelassen; die Temperaturen verhalten sich dabei folgendermassen:

Vor dem Bad		Nach 5 Min. Bad von 21° C. eingelassen	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.	Nach 20 Min.
Stirne	35.8	35,6	35,5	35,8	35,9
Nase	36,75	36,9	37,01	36,95	36,75
Hand	34,8	33,65	33,15	32,75	32.3

Eine Erläuterung dieses Versuchs erscheint nach dem bei den beiden ersten Gesagten unnöthig.

Diesen Versuchen, bei welchen die Temperatur im kalten Bade an Stirne und Arm sinkt, während sie in der Nase deutlich ansteigt, steht eine Minderzahl von anderen Untersuchungen gegenüber, die weniger klare Ergebnisse zeitigten. Während am Arm ausnahmslos die Temperatur bedeutend während eines kalten Bades sinkt und zwar bis zu — 3,4° C. bei Bädern von 25° C., findet sich in einigen Fällen an der Stirne ein Steigen der Temperatur. Dieses Steigen macht sich den Versuchspersonen auch subjectiv in Gestalt eines sofort auftretenden deutlichen Hitzegefühls am Kopf bemerkbar; es wurde ausnahmslos bei sehr jugendlichen Studenten wahrgenommen, welche einen ziemlich erheblichen Alkoholabusus aufzuweisen hatten. Bei diesen Versuchspersonen verhält sich die Temperatur der Nase gewöhnlich wie die der Stirne; auch sie steigt, während diejenige des Armes stets sinkt. Da es sich in diesen Fällen offenbar um abnorme Zustände der Vasomotoren in Folge des Alkoholabusus handelt, können dieselben für die endgültige Feststellung der Resultate nicht in Betracht gezogen werden. Beispiele für diese Verhältnisse sind Folgende:

IIa. Junger Student, an starken Alkoholabusus gewöhnt, am Tage vor dem Versuche ein besonders starker Excess, wird 20 Minuten lang in einem Bad von 35° C. gemessen, nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und beiden Unterarmen constante Werthe erreicht. Es wird nunmehr im Verlaufe von 5 Minuten das Bad auf 25° C. abgekühlt, die Temperaturen verhalten sich dabei in folgender Weise:

Vor Beginn der Abkühlung		Nach 5 Min. Bad auf 25° C. abgekühlt	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.	Nach 20 Min.	Nach 25 Min.	Nach 30 Min.
Stirne	35,6	35,6	35,8	35,8	35,7	35,6	35,55
Nase	36,87	37,1	37,1	37,0	36,95	36,9	36.85
Rechter Unterarm .	32,85	32,6	32,55	32,7	32,8	32,95	33,0
Linker Unterarm . .	32,95	32,9	33,0	32,9	33,05	33,3	33,35

Auch in diesem Versuch zeigt sich wieder der gleichzeitige Umschwung in der Richtung des Temperaturganges der Nase und des Unterarmes bei Beginn der Reaction. Anders als im vorigen Versuch ist nur das Verhalten der Stirne. Es besteht hier zunächst eine abnorme

Congestion auch nach den peripheren Theilen des Kopfes im kalten Bade. Bemerkenswerth hinsichtlich der Methode ist ferner, dass bei diesem Versuch zur Bestimmung der Hauttemperatur an beiden Armen gleichzeitig 2 verschiedene Verfahren zur Anwendung kamen, welche Resultate in gleichem Sinne ergaben. Am linken Unterarm wurde die Oehler'sche Reibemethode verwendet, am rechten Unterarm war ein Hautthermometer mittelst eines Heftpflasterstreifens dauernd an der gleichen Stelle fixirt, wie dies auch im zuerst angeführten Versuch ausgeführt worden war.

IIb. Junger Student wird 20 Minuten lang in einem Bad von 35° C. gemessen, nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und linkem Unterarm constante Werthe erreicht. Es wird nunmehr im Verlaufe von 5 Minuten das Bad auf 25° C. und im Verlaufe von weiteren 5 Minuten auf 21° C. abgekühlt. Die Temperaturen verhalten sich dabei folgendermassen:

Vor Beginn der Abkühlung		Nach 5 Min. Bad auf 25° C. abgekühlt	Nach 10 Min.	Nach 15 Min. Bad auf 21° C. abgekühlt	Nach 20 Min.	Nach 25 Min.
Stirne	34,9	34,9	35,3	35,4	35,4	35,65
Nase	36,8	37,0	37,3	37,45	37,45	37,45
Linker Unterarm	33,7	33,6	33,4	33,3	33,25	33,2

Analog dem Versuche IIa besteht hier ein Anstieg der Temperatur an der Stirne, welcher sich der Versuchsperson in einem Gefühl von Hitze im Kopf nach der Abkühlung des Wassers offenbarte. Von einer Reaction ist in diesem Versuche nichts zu bemerken. Der Anstieg der Temperatur in der Nase ist in diesem Versuch ein recht beträchtlicher, 0,65° in Maximo.

IIc. Junger Student, welcher 2 Tage nacheinander einen starken Alkoholabusus getrieben hatte, wird 20 Minuten lang in einem Bad von 35° C. gemessen, nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und linkem Unterarm constante Werthe erreicht. Es wird nunmehr im Verlaufe von 5 Minuten das Bad auf 25° C. abgekühlt. Die Temperaturen verhalten sich dabei folgendermassen:

Vor Beginn der Abkühlung		Nach 5 Min. Bad auf 25° C. abgekühlt	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.	Nach 20 Min.
Stirne	34,8	34,9	35,0	35,1	35,1
Nase	36,1	36,2	36,3	36,4	36.4
Linker Unterarm	33,7	33,45	33,4	33,3	33,2

Auch hier wieder Anstieg der Temperatur an der Stirne zusammen mit Temperatursteigerung in der Nase. Bei Abschluss des Versuchs nach 20 Minuten war eine Reaction noch nicht eingetreten.

Endlich sei noch eine kleine Reihe von Versuchen erwähnt, bei welchen die Temperatur innerhalb der Nase constant blieb oder sogar etwas sank. In einzelnen dieser Fälle war das Sinken der Temperatur in der Nase offenbar mit der Respiration in Zusammenhang zu bringen. Theils war der Naseneingang nicht genügend verstopft, theils zeigte sich ein directer Einfluss auf das Thermometer, sobald die Versuchsperson sprach. Das Letztere war besonders in einem Falle deutlich, in welchem die Temperatur in der Nase sank so lange die Versuchsperson hin und und wieder sprach, während mit Aufhören des Sprechens das Thermometer sofort zu steigen begann. Als Beispiel für diese Reihe von Versuchen dient das folgende Protokoll:

IIIa. Soldat wird 20 Minuten lang im Bad von 35° C. gemessen, nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und Hand constante Werthe erreicht, es wird nunmehr im Verlaufe von 5 Minuten auf 26° C. abgekühlt. Die Temperaturen verhalten sich dabei in folgender Weise:

Vor der Abkühlung		Nach 5 Min. Bad auf 26° C. abgekühlt	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.	Nach 20 Min.	Nach 25 Min.	Nach 30 Min.
Stirne	36,075	35,8	35,5	35,5	35,2	35,1	34.9
Nase	36,75	36,45	36,25	36,25	36,0	36,0	35,9
Hand	36,7	36,0	35,2	35,2	34,6	33,8	33,3

Dieser Versuch ist auch insofern von Interesse, als im Gegensatz zu den früheren noch nach 30 Minuten kein Anzeichen einer beginnenden Reaction nachweisbar war.

IIIb. Soldat liegt unbekleidet in der Badewanne bei einer Lufttemperatur von 26° C. und wird 20 Minuten lang gemessen. Nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und Hand constante Werthe erreicht. Es wird nunmehr im Verlauf von 8 Minuten ein Bad von 21° C. eingelassen; die Temperaturen verhalten sich dabei folgendermassen:

Vor dem Bade		Nach 5 Min. Bad auf 21° C. abgekühlt	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.
Stirne	35,8	35,6	35,55	35,5
Nase	37,15	36,7	37,15	37,15
Hand	34,35	34,1	33,6	33,4

Bei diesem Versuch war der Naseneingang nicht mit Watte verstopft; es war deutlich zu beobachten wie die Temperatur in der Nase während des Einfliessens des kalten Wassers und der dadurch hervorgerufenen erhöhten Respiration successive sank, bis nach 8 Minuten der niederste Temperaturgrad 36,7° erreicht war; dann stieg innerhalb

der 2 folgenden Minuten die Temperatur auf ihre anfängliche Höhe 37,15° wieder an und blieb während des ganzen Versuches constant. An Stirne und in der Hand sank die Temperatur. Zur Messung der Stirntemperatur diente in diesem Versuche die Oehler'sche Reibemethode.

IIIc. Junger Student wird 20 Minuten lang in einem Bad von 35° C. gemessen, nach 20 Minuten hat die Temperatur an Stirne, Nase und rechtem Unterarm constante Werthe erreicht. Es wird nunmehr im Verlaufe von 5 Minuten das Bad auf 25° C. abgekühlt. Die Temperaturen verhalten sich dabei folgendermassen:

Vor Beginn der Abkühlung		Nach 5 Min. Bad auf 25° C. abgekühlt	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.	Nach 20 Min.	Nach 25 Min.
Stirne	36,25	36,1	36,65	36,1	36,075	36,65
Nase	36,8	36,2	36,5	36,8	36,9	36,9
Rechter Unterarm	34,95	34,7	34,6	34,45	34,3	34,2

Während des Einfliessens des kalten Wassers unterhielt ich mich mit der Versuchsperson, dabei war ein deutliches Absinken der Temperatur zu constatiren, nach 5 Minuten betrug sie 36,2°. Von da ab wurde nur noch ganz wenig gesprochen; doch war auch jetzt, sobald die Versuchsperson sprach, zu erkennen, dass die Temperatur die Tendenz hatte zu sinken, während sie bei vollständiger Ruhe zu steigen anfing, wie dies ja auch aus der Tabelle ersichtlich ist. Der Naseneingang war in diesem Versuch fest mit Watte verstopft.

Zusammenfassend lässt sich über die Versuchsergebnisse Folgendes sagen: Bei 34 Versuchen stieg die Temperatur in der Nase 22 Mal während des kalten Bades an, 2 Mal blieb sie constant, 10 Mal sank sie. An der Stirne sank die Temperatur in 17 Fällen, 3 Mal blieb sie constant, 12 Mal stieg sie, in 2 Fällen konnte sie nicht einwandsfrei bestimmt werden. Am Arm und Fuss fiel die Temperatur bei sämmtlichen 34 Beobachtungen bedeutend ab. Im Mastdarm war ein Gleichbleiben der Temperatur im kalten Bade zu constatiren. Es lassen sich mithin aus meinen Versuchen folgende Schlüsse ziehen:

Im kalten Bade wird die Durchblutung der Extremitäten, auch wenn dieselben ausserhalb des Bades gelagert sind, in jedem Falle beträchtlich vermindert. Das ist aus früheren zahlreichen Versuchen sowohl mit dem Thermometer als mit dem Plethysmographen hinreichend bekannt. In der Ueberzahl der Fälle nimmt im kalten Bade auch die Durchblutung der äusseren Bedeckungen des Kopfes ab. In der Minderzahl der Versuche, in welchen die Durchblutung dieser Theile während eines kalten Bades zunimmt, liegen offenbar pathologische Verhältnisse vor. Das war nach den plethysmographischen Untersuchungen Müller's wahrscheinlich. Gleichfalls in einer sehr bedeutenden Mehrzahl der Fälle (68 pCt.) tritt während eines kalten Bades eine Steigerung der Temperatur innerhalb der Nasenhöhle auf. Die Deutung dieser im Gegensatz zur Temperaturerniedrigung in der Peripherie auftretenden Temperaturerhöhung

in der Nasenhöhle kann eine verschiedene sein. Einmal ist es denkbar, dass in Folge eines vermehrten Affluxus zu den Arterien des Schädelinnern venöses Blut durch die zahlreichen Oeffnungen an der Schädelbasis in die extracraniell z. B. auch in der Nasenhöhle gelegenen Venenplexus getrieben wird. Andererseits ist auch die Annahme einer directen Erweiterung der arteriellen Gebiete an der Schädelbasis mithin auch in der Nasenhöhle nicht von der Hand zu weisen. Wie dem auch sei, mag es sich um arterielle oder venöse Blutansammlungen an der Schädelbasis handeln, in jedem Falle muss das Resultat zu einer Gewichtszunahme des gesammten Kopfes beitragen.

Es hat sich mithin aus der überwiegenden Mehrzahl meiner Versuche ergeben, dass am Kopf entsprechend der Müller'schen Annahme zwei verschieden reagirende Gefässgebiete vorhanden sind. Von diesen wird das periphere durch ein kaltes Bad in der Regel zur Contraction gebracht, während das centrale — gleichgültig, ob ausschliesslich intra- oder auch extracraniell gelegen — im Gegensatz dazu dilatirt wird. Da das periphere Gefässgebiet an Masse hinter dem centralen bei weitem zurücksteht, überwiegt hinsichtlich des Gewichtes des Kopfes die Reaction des centralen Gebietes und es kommt zu einer Gewichtszunahme des Kopfes im kalten Bad.

Dass die Versuche nicht ausnahmslos in der gleichen Richtung ausfallen, wird niemand befremden, der häufig Gelegenheit gehabt hat, vasomotorische Reactionen zu beobachten und bemüht gewesen ist, dieselben gesetzmässig festzulegen. Es sind bei der Auslösung vasomotorischer Reactionen so viele Möglichkeiten vorhanden, welche einen scheinbar ungesetzmässigen Ablauf derselben herbeiführen können, dass nur das beträchtliche Ueberwiegen bestimmter Versuchsresultate über andere, wie im vorliegenden Falle, dazu berechtigt, eine gewisse Gesetzmässigkeit wahrscheinlich zu machen.

Literatur.

1. O. Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905. Bd. 82.
2. Boye, Beitrag zur Lehre von der normalen Hauttemperatur des Menschen. I.-D. Leipzig 1901.
3. Grünenwald, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1903. Bd. 78.
4. Oehler, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904. Bd. 80.
5. Gärtner, Münchner med. Wochenschr. 1905. No. 39.
6. Kunkel, Zeitschrift für Biologie. 1889.
7. Rubner, Archiv für Hygiene. 1895.
8. Liebermeister, Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv. 1861. S. 34.
9. Rosenthal, Die Physiologie der thierischen Wärme. Hermann's Handbuch der Physiologie. S. 300.
10. Liebermeister, Gesammelte Abhandlungen. Leipzig 1889.
11. Schwarz, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1886. Bd. 38.
12. Senator, Virchow's Archiv. 1869. Bd. 45.

LI.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin.

Hippursäuresynthese und Ausscheidung der Benzoesäure beim Hunde.

I. Mittheilung.

Von

Dr. **Theodor Brugsch** und Dr. **Rahel Hirsch**,
klin. Assistenten.

Zwischen dem Orte der Hippursäuresynthese beim Hunde und beim Kaninchen besteht insofern ein Gegensatz, als wir nach den Untersuchungen von Bunge und Schmiedeberg, Schmiedeberg, Salkowski und Salomon[1]) wissen, dass beim Hunde, wenigstens unter normalen Verhältnissen, die Nieren als der alleinige Ort der Hippursäuresynthese anzusehen sind, während beim Kaninchen nach der Exstirpation der Nieren und Einführung von Benzoesäure und Glycocoll in den Magen erhebliche Mengen Hippursäure in den Muskeln, der Leber und im Blute sich finden; Schmiedeberg sieht diesen Unterschied zwischen beiden Thierarten nicht in einem Gegensatz, in dem Vermögen der Organe Hippursäure zu bilden, sondern in ihrem verschiedenen Gehalt an „Histozym", einem von Schmiedeberg im Blut und Organen entdeckten Ferment, das die Hippursäure spaltet.

Die Lehre vom „Histozym" hat zweifelsohne in ihrem ganzen Umfange eine Einschränkung durch V. de Velde und Stokvis erfahren, welche nachwiesen, dass die Hippursäure in alkalischen Flüssigkeiten durch von aussen eingedrungene Fermente (bacterielle Verunreinigungen) leicht eine Spaltung erfährt. V. de Velde und Stokvis gingen sogar so weit, dass sie die von Schmiedeberg vorgefundene Spaltung der Hippursäure im Blute und Organen überhaupt nicht auf eine Histozymwirkung, sondern auf jene bacteriell-fermentative Wirkung zurückführten.

Hinwieder bewies Minkowski — unter Berücksichtigung der von V. de Velde und Stokvis gefundenen Thatsachen — dass bei nierenexstirpirten Hunden das Blut durch den Magen eingebrachte Hippur-

1) Die Literatur findet sich vollzählig aufgeführt bei Wiechowski, Hofmeister's Beiträge. VII. Bd. 4.—6. Heft.

säure spaltet und dass auch manche Organe des Hundes Hippursäure spalten, während die Fermentations-Versuche mit Kaninchenorganen vollkommen negativ sind. Danach hält Minkowski die Spaltung der Hippursäure im Hundeorganismus für wahrscheinlich, während sie im Kaninchenorganismus nicht statt hat. Demgegenüber ist nun zu sagen, dass, wenn wirklich das Blut des Hundes unter normalen Verhältnissen Spaltungsvermögen für die Hippursäure besitzt, dieses doch sehr gering ist und dass andererseits ein Spaltungsvermögen autolytisch wirksamer Organe, wie wir jetzt wissen, noch durchaus nicht eine gleiche Fähigkeit der Organe intra vitam beweist; man kann deshalb nur das eine sagen: der Kaninchenorganismus spaltet nicht Hippursäure; der Ort der Hippursäuresynthese liegt hier in vielen Organen, während beim Hunde die Nieren der alleinige Ort sind. Ein Spaltungsvermögen des Hundeorganismus für Hippursäure ist möglich, aber nicht bewiesen.

Wir können uns also durchaus nicht auf den Standpunkt von Wiener (Archiv f. exper. Path. u. Ther. Bd. 40) stellen, welcher meint, dass der Hund zum Studium der Hippursäuresynthese darum ein ungeeignetes Object sei, weil „der Gehalt des Harnes an freier und gebundener Benzoesäure die algebraische Summe der stattgehabten Synthese und nachträglichen Spaltungen darstellt, während dies beim Kaninchen nicht der Fall ist".

Wenn in den Magen eingebrachte Hippursäure beim Hunde fast quantitativ ohne dass sich freie Benzoesäure in dem Urin findet — wie z. B. ein von V. de Velde und Stokvis mitgetheilter Versuch zeigt — als Hippursäure wieder ausgeschieden wird, so beweist das doch nur, dass die Spaltung entweder gleich null ist, oder dass sich der Organismus die Mühe gemacht hat, das was er eben gespalten hat, wieder aufzubauen.

Uns schien daher der Hund zum Studium des Umfanges der Hippursäuresynthese ein umso dankenswertheres Object, als es sich überhaupt besser am Hunde als am Kaninchen experimentiren lässt; sodann ist aber die Frage der Hippursäuresynthese beim Hunde interessant im Hinblick auf die von Wiechowski an Kaninchen gefundenen Gesetze der Hippursäuresynthese und der Glycocollausfuhr aus dem Kaninchenorganismus, welch' letztere Resultate unabhängig von Wiechowski durch Versuche von Magnus-Levy[1]) an Hammeln und Kaninchen eine Stütze erfahren haben.

Wiechowski findet nämlich, dass man durch Zufuhr von Benzoesäure beim Kaninchen diesem so viel Glycocoll entziehen kann (in einem Falle sogar bis zu 64 pCt. der Gesammt-N-Ausfuhr), dass er daraus folgert, dass das Glycocoll beim Kaninchen Vorstufe eines grossen (wenn nicht des grössten) Theiles des ausgeschiedenen Harnstoffes ist. Dieses bei Benzoesäureintoxication ausgeschiedene Glycocoll entstammt nach Wiechowski zum grössten Theil weder einem Depot im Kaninchenorganismus, noch ist es Product des pathologischen (gesteigerten) Stoffzerfalles. Wenn auch die Zahlen von Magnus-Levy nicht derartig hohe sind, wie die von Wiechowski gefundenen, was zum Theil wohl

1) Münch. med. Wochenschr. 1905, 7. Nov.

an der Art der Berechnung des Quotienten Glycocoll-N zu Gesammt-N liegt (Magnus-Levy fand als höchsten Werth 27,8 pCt.), so sprechen doch auch diese Versuche unbedingt dafür, dass „der vitale Eiweisszerfall weit mehr Glycocoll entstehen lässt, als der hydrolytische in vitro."

Wie die Verhältnisse für den Hund liegen, ist bisher nicht nachgeprüft.

Jüngst hat Mohr[1]) in der Voraussetzung, dass auch beim Hunde das Glycocoll die Hauptmasse der Zersetzungsproducte des Eiweisses im Körper darstellt und dass durch Benzoesäure dieses intermediäre Glycocoll dem Organismus entzogen werden kann, einem pankreaslosen Hunde mehrmals Natrium benzoicum subcutan gegeben und dabei constatirt, dass die polarimetrisch bestimmte Zuckermenge an den entsprechenden Tagen vermindert war, welche Thatsache Mohr aus dem Wegfallen der Zuckerbildung aus Glycocoll zu erklären sucht. Wir werden weiter unten noch auf diese Versuche eingehen.

Uns interessirten zunächst zum Zwecke der Orientirung rein toxikologische Fragen: Wirkung der Benzoesäure auf den N-Umsatz, auf die Diurese, die Verträglichkeit der Säure etc., nächstdem die Ausscheidung der Benzoesäure, der Umfang der Hippursäuresynthese und der Glycocollausfuhr.

In der Methodik folgten wir dem verlässlichen Verfahren von Wiechowski (l. c.), wobei wir stets die Benzoesäure erstens als Gesammtbenzoesäure, sodann die freie und drittens die gebundene Benzoesäure nach vorheriger Reinigung durch Dampfstromdestillation bestimmten.

Was die Art der Darreichung der Benzoesäure anbetrifft, so gingen wir ursprünglich davon aus, den Hunden die Benzoesäure subcutan einzuverleiben, da aber die Injection trotz der 4proc. Lösung, die wir verwandten, sehr schmerzhaft war und auch ausgedehnte Hautnekrosen setzte, so mussten wir, um grössere Dosen zu verabfolgen, zu der Einführung der Benzoesäure durch die Schlundsonde übergehen. Wir verwandten zu unseren Versuchen hauptsächlich Hungerhunde, bei denen Dosen bis zu ca. 1 g pro Kilo Körpergewicht nicht toxisch wirkten und keine Durchfälle resp. vermehrte Stühle hervorriefen, insofern dürfen wir nach den aus der Literatur vorliegenden Untersuchungen über die Resorption der Benzoesäure auch annehmen, dass sie bei der Verabreichung per os vollständig resorbirt wurde.

Eine der häufig studirten Eigenschaften ist die stoffwechselsteigernde Wirkung der Benzoesäure, die von Salkowski am Kaninchen, von Virchow und Kumagawa am Hunde zuerst beobachtet wurde.

Salkowski sieht die stoffwechselsteigernde Wirkung beim Hunde als eine Wirkung der ungepaarten Benzoesäure an. Die individuelle Verschiedenheit der Stoffwechselsteigerung liege in einer individuellen Verschiedenheit im Umfange der Hippursäuresynthese, da man die zur Verfügung stehenden Glycocollmengen bei den in Frage kommenden

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. II.

Hunden im Stickstoffgleichgewicht als nur unwesentlich schwankend annehmen könne.

Dass die Annahme Salkowski's, wonach die geringere Hippursäurebildung eine heftigere Stoffwechselwirkung zur Folge habe, für das Kaninchen nicht gültig ist, bewies unlängst Wiechowski; dass sie aber auch für den Hund nicht unbedingt zutrifft, geht wohl aus unseren beiden hier aufgeführten Tabellen hervor.

Tabelle I.
Hungerhund I. ♂ 10 900 g Gew.

Hungertag	Urinmenge	N	Gebundene Benzoesäure	
1	282	3,94	—	
2	100	3,17	—	
3	90	3,30	—	
4	325	3,60	0,235	2,0 g Natr. Benz. subcutan.
5	520	4,40	0,4004	10 g Natr. Berz. per os.
6	} 1070	4,83	—	
7		4,83	—	
8	370	5,46	—	
9	188	1,67	—	25 g Weizenstärke.
10	100	3,47	—	
11	190	—	—	
12	140	2,22	—	
13	220	3,09	0,7018	10 g Natr. Benz. per os.
14	150	2,41	—	
15	150	2,41	—	
16	80	3,18	—	
17	135	2,65	0,305	10 g Natr. Benz. + 10 g Alanin per os.

Der Eiweisszerfall ist am 13. Hungertage trotz Mehrausscheidung von Hippursäure relativ grösser, als am 5. Hungertage. Ebenso verhält es sich mit dem

Tabelle II.
Hungerhund II. ♀ 9040 g Gew.

Hungertag	Urinmenge	N	Gebundene Benzoesäure	
1	460	7,25	—	
2	200	1,41	—	
3	280	3,72	—	
4	198	3,40	0,224	2 g Natr. Benz. subcutan.
5	420	5,27	0,352	10 g Natr. Benz. per os.
6	} 425	4,69	—	
7		4,69	—	
8	65	1,77	—	
9	162	3,81	—	
10	125	2,45	—	
11	150	2,81	—	
12	250	3,91	0,543	10 g Natr. Benz. per os.
13	136	2,56	—	
14	67	1,16	—	
15	—	—	—	
16	100	2,23	—	
17	Exitus	—	—	10 g Natr. Benz. per os.

Deutlich tritt in diesen Versuchen die stoffwechselsteigernde Wirkung der Benzoesäure zu Tage, daneben aber auch die diuretische Wirkung, und es ist uns nicht unwahrscheinlich, dass besonders hier im Hungerzustande die Vermehrung der N-Ausfuhr nur eine durch die Diurese bedingte Ausschwemmung von N-Schlacken bedeutet!

Zum Studium der Benzoesäureausscheidung war es, um einwandsfreie Zahlen zu erhalten, nothwendig, erst die Grösse der normaler Weise ausgeschiedenen Benzoesäure zu bestimmen. So bestimmten wir als Mittel aus den drei ersten Hungertagen bei dem Hungerhunde I die Gesammtbenzoesäure zu 0,182 g, von denen 0,028 g im freien, der Rest als Hippursäure gebunden vorhanden war und bei unserem Hunde II als Mittel der drei ersten Tage 0,200 g Gesammtbenzoesäure, wovon ca. die Hälfte gebundene Benzoesäure war. Es decken sich diese Werthe mit den von Salkowski an 4 Hunden im Hunger, bei Fleischfütterung und nach Darmunterbindung gemachten Bestimmungen der Hippursäure, deren 24 Stundenwerth zwischen 0,053 bis 0,204 g lag. Wir wollen uns hier nicht mit der Frage der Herkunft der Hippursäure im Hunger beschäftigen, auch nicht mit der Frage, ob die freie Benzoesäure im Urin einer nachträglichen Spaltung ihre Existenz verdankt.

Was die Schnelligkeit der Ausscheidung der Benzoesäure anbetrifft, so stellte Wiechowski fest, dass bei Kaninchen die Ausscheidung von Benzoesäure und Hippursäure im Harne nach subcutaner Verabreichung von 0,8 g Benzoesäure pro Kilo Kaninchen innerhalb 24 Stunden beendet ist; auch bei Einführung per os fand Wiechowski nach 24 Stunden keine freie, dagegen gelegentlich noch geringe Mengen gebundener Benzoesäure.

Dass auch beim Hunde die Hauptmasse der Benzoesäure binnen 24 Stunden ausgeschieden wird, beweisen folgende 2 Versuche:

Tabelle III.

	Gesammt-Benzoesäure im Urin	
1.—3. Tag	durchschnittlich 0,200	
4. „	1,1484	2 g Natr. Benz. subcutan.
5. „	2,226	10 g Natr. Benz. per os.
6.—7. „	durchschnittlich 0,2295	

Tabelle IV.

	Gesammt-Benzoesäure im Urin	
1.—3. Tag	durchschnittlich 0,182	
4. „	1,213	2 g Natr. Benz. subcutan.
5. „	3,1764	10 g Natr. Benz. per os.
6.—7. „	durchschnittlich 0,1605	

Bei der Darreichung von Benzoesäure ist es in älteren Versuchen schon auffallend, dass man im Urin meist nicht alle Benzoesäure wiederfindet (cfr. die Tabellen bei Wiechowski). Das Deficit beträgt bei Kaninchen z. B. bei Versuchen von Wiener bis zu 31 pCt. der Einfuhr, bei Wiechowski's Kaninchenversuchen beläuft sich dieses Deficit bis zu 46 pCt.

Nach Wiechowski hängt dieses Deficit hauptsächlich von dem Umfange der Hippursäuresynthese ab, indem bei gleicher pro Kilo-Dosis zugeführter Benzoesäure Kaninchen um so weniger Gesammtbenzoesäure ausscheiden, je weniger Glycocoll sie an Benzoesäure zu paaren vermögen.

Wir stellen im Folgenden unsere für den Hund gefundenen Werthe zusammen.

Tabelle V.

Gewicht		eingeführte Benzoesäure g	Ausgeschiedene Gesammt-Benzoesäure	In % der Einfuhr	Ausgeschiedene gebundene Benzoesäure	In % der Einfuhr
10 900	Hungerhund I	1,64	1,213	74	0,235	14,3
< 10 000	„ I	8,2	3,1764	38,7	0,4004	4,9
< 10 000	„ I	8,2	3,124	38,1	0,7018	8,6
< 9 000	„ I	8,2	2,025	24,7	0,305	3,7
< 9 000	„ II	1,64	1,484	90	0,224	13,7
< 9 000	„ II	8,2	2,226	27,3	0,352	4,3
< 9 000	„ II	8,2	3,162	38.6	0,543	6.6
18 000	Normaler Hund III	8,2	3,000	36,6	0,530	6,5

Aus dieser Tabelle erhellt sofort, dass der Hund die kleinen Dosen Benzoesäure mit geringerem Deficit ausscheidet, als die grösseren Dosen, die er zum Theil mit einem Deficit von 73 pCt. zur Ausscheidung bringt. Ganz fraglos ist das Deficit da am grössten, wo die Hippursäuremenge am geringsten ist, insofern ist ein gewisser Parallelimus mit dem Kaninchenorganismus vorhanden.

Dagegen unterscheidet sich der Hund doch hier ganz erheblich vom Kaninchen, wenn man die procentuellen Werthe der Hippursäureausfuhr (i. e. gebundene Benzoesäureausfuhr) mit den Werthen der Benzoesäurezufuhr vergleicht.

So finden sich beispielsweise von Wiechowski folgende Werthe angegeben. (Die Zufuhr der Benzoesäure pro Kilo Kaninchen beträgt etwa 0,8 g Benzoesäure, eine ähnliche Zufuhr haben, wie oben ersichtlich, auch unsere Hunde erhalten.) (S. Tab. VI, S. 669.)

Das Kaninchen scheidet procentuell weit mehr Hippursäure aus, als der Hund.

Das Deficit der Benzoesäureausscheidung beim Kaninchen ist relativ klein, beim Hunde relativ gross (in annähernd ähnlichen Kilo-Körpergewicht-Dosen). Der Antheil der ausgeschiedenen Hippursäure zur freien Benzoesäure ist beim Kaninchen relativ gross (etwa wie 3 : 1), beim Hunde sehr gering. Es tritt also beim Hunde die Hippursäure-

Tabelle VI.

In Procenten der Zufuhr		
Deficit	Gebundene Benzoesäure	Freie Benzoesäure
45,9	41,3	12,8
38,4	36,9	24,7
20,9	72,2	7,1
14,9	75,7	9,4
12,5	72,3	15,2
12,0	69,7	18,3
11,5	73,2	15,3
9,0	77,0	14,0
8,7	68,8	22,5
8,4	83,2	8,4
8,1	82,0	9,9
7,2	79,1	13,7
5,9	75,7	18,4
3,2	93,6	3,2

synthese erheblich in den Hintergrund, verglichen mit der Hippursäuresynthese des Kaninchens.

Worin besteht dieser Unterschied? Es wäre ja erwägbar, das Spaltungsvermögen, das man an der ausgeschnittenen Hundeniere feststellen konnte, für eine etwaige Spaltung der Hippursäure verantwortlich zu machen, so dass dann die Hippursäuresynthese de facto einen grösseren Umfang hat, als sich nachher im Urin nachweisen lässt. Dagegen spricht aber schon die Thatsache, wie oben erwähnt, dass es gelingt, Hippursäure, die man verfüttert, fast quantitativ als solche in dem Urin wiederzufinden. Es bleibt also nur eine Möglichkeit übrig, dass der Umfang der Hippursäuresynthese allein deshalb so gering ist, weil der Glycocollvorrath des Organismus beim Hunde ein sehr beschränkter ist. Dafür spricht vollends die schon aus älteren Versuchen erwiesene Thatsache, dass es gelingt, durch Einverleibung von Glycocoll + Benzoesäure die Hippursäureausscheidung beim Hunde so in die Höhe zu treiben, dass unter Umständen fast die gesammte Benzoesäure als Hippursäure gebunden erscheint.

Wir citiren hier wörtlich nach Schmiedeberg und Bunge (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 6).

„Für eine directe Vereinigung des in den Organismus eingeführten Glycocolls mit der Benzoesäure spricht ein in Nencki's Laboratorium von Spengel ausgeführter Versuch. Spengel gab einem Hunde (15 kg) zu seinem Futter 3 g Benzoesäure und fand in dem darauf ausgeschiedenen Harn Benzoesäure und Hippursäure in nahezu gleicher Menge. Einige Tage darauf erhielt derselbe Hund 3 g Natr. benzoic. und schied darauf mehr Benzoesäure als Hippursäure im Harne aus. Dasselbe Resultat ergab eine nochmalige Wiederholung dieses Versuches. Als nun aber derselbe Hund 5 g Benzoesäure und 5 g Glycocoll erhielt, wurden im Harne nur Hippursäure und keine Spur von Benzoesäure gefunden, ebenso in einem zweiten Versuche, wo der Hund 5 g Natr. benzoic. und 5 g Glycocoll erhielt.“

Berechnen wir die Glycocollausfuhr, die wir bei unserem Hunde durch die Benzoesäureeinverleibung erreicht haben, und setzen wir den Glycocoll-N in Relation zu dem an dem entsprechenden Tage umgesetzten Gesammt-N, so bekommen wir folgende Werthe.

Tabelle VII.

	24-stündiger Urin-N	Gebundene Benzoesäure	Glycocoll-N [1])	$\frac{\text{Glycocoll-N}}{\text{Gesammt-N}} \cdot 100$
Hungerhund I	3,6	0,235	0,027	0,75 %
„ I	4.4	0,4004	0,046	1,05 %
„ I	3,09	0,7018	0,08	2,6 %
„ I	2,65	0,305	0,035	1,32 %
„ II	3,4	0,224	0,026	0,76 %
„ II	5,27	0,352	0,040	0,76 %
„ II	3,91	0,543	0,062	1,6 %
Normalhund III	6,72	0,530	0,061	0,92 %

Es gelingt also beim Hunde nicht, irgend wie nennenswerthe Glycocollmengen aus dem Organismus herauszuziehen, im Gegensatz zu den herbivoren Kaninchen und Hammel.

Worauf beruht dieser fundamentale Unterschied zwischen Hund und Herbivoren? Die Annahme einer nachträglichen Spaltung haben wir oben schon abgelehnt. Da man ferner durch Hinzufügen von Glycocoll die Hippursäuresynthese auch beim Hunde weit umfangreicher gestalten kann, so bleibt eigentlich nur die Annahme übrig, dass der Glycocollvorrath im Blute des Hundes ein derart niedriger ist, dass die Hippursäuresynthese beim Hunde sehr in den Hintergrund tritt. Selbst wenn man meint, dass die Bestimmung des intermediären Glycocolls mit Hülfe der Benzoesäuredarreichung nur Minimalwerthe giebt, so liegt doch kein Grund vor, anzunehmen, dass beim Hunde intermediär das Glycocoll im Organismus irgend eine besondere Rolle spielt, dass es etwa theilweise eine Vorstufe des Harnstoffes sei. Wir müssen daher für den Hund an der alten Ansicht festhalten, dass in Bezug auf das Glycocoll sich der Eiweissabbau nicht anders in corpore als bei der Hydrolyse in vitro gestaltet.

Eingangs unserer Arbeit war schon ein Unterschied in dem Orte der Hippursäuresynthese zwischen Hund und Kaninchen erwähnt worden: bei dem Hunde ist der alleinige Ort der Synthese die Niere; bei dem Kaninchen beteiligen sich auch andere Organe, Leber, Magen, Darm etc. an dem Aufbau. Dass das Blut des Kaninchens besonders reich an Glycocoll sei, ist uns nicht bekannt, dagegen ist es doch nicht unwahrscheinlich, dass die Organe des Kaninchens intermediär gebildetes Glycocoll mit der Benzoesäure verankern. Es ist anzunehmen, dass diese intermediäre Bildung des Glycocolls ein normaler Vorgang ist, wobei das Glycocoll eine natürliche Vorstufe des Harnstoffes vorstellt. Mehr oder minder ist doch die Paarung der Benzoesäure mit Glyco-

1) 1 g Benzoesäure = 0,1147 g N.

coll ein Entgiftungsvorgang, wenn auch die Hippursäure noch toxische Eigenschaften besitzt. Nun wäre es immer noch denkbar, dass die Bildung des Glycocolls synthetisch aus Ammoniak und Essigsäure vor sich geht (R. Cohn) statt auf oxydativem Wege aus höheren freien Aminosäuren. Ob beim Hunde sog. Aminosäuren den Umfang der Hippursäuresynthese vergrössern — indem sie zu Glycocoll oxydirt werden —, diese Versuche setzen wir zur Zeit fort, doch spricht schon jetzt ein Versuch, den wir hier einfügen möchten, einwandfrei dagegen, dass Alanin in grosser Dosis gegeben die gebundene Benzoesäure vermehrt, also in Glycocoll übergeht.

Der Hungerhund I bekommt am 17. Tage 10 g Natr. benzoic. und 10 g Alanin per os und scheidet darauf 0,305 g gebundene Benzoesäure aus, nachdem er in vorigen Versuchen auf 10 g Natr. benzoic.-Zufuhr einmal 0,4004 g, das andere Mal sogar 0,7018 g gebundene Benzoesäure ausgeschieden hatte.

Auch nach R. Cohn (Zur Frage der Glycocollbildung aus Leucin. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. 48) wird bei Verfütterung von glycocollhaltigem Leim beim Kaninchen mehr Hippursäure aus eingegebener Benzoesäure gebildet, als bei Ernährung mit dem glycocollfreien Casein; daraus folgert er, dass nur das im Eiweiss vorgebildete Glycocoll sich paart und Glycocoll nicht auf oxydativem Wege entsteht, wenigstens nicht aus höheren Aminosäuren, doch bestehe ja ausserdem noch im Körper die Möglichkeit der Bildung des Glycocolls aus Harnsäure.

Wir haben also gesehen, dass beim Hunde die Hippursäuresynthese umfanglich sehr gering ist, dass die Menge der freien Benzoesäure weit grösser ist und dass bei Kilokörpergewichtdosen von 0,8—1,0 g Benzoesäure ein Deficit in der wiedergefundenen Benzoesäure bis zu ca. 75 pCt. gefunden wird. Worauf beruht dieses Deficit, das beim herbivoren Kaninchen so relativ viel kleiner befunden wird als beim carnivoren Hunde? Die Antwort lautet, dass die Benzoesäure noch in einer dritten Form ausgeschieden wird, die beim Hunde den Hauptmodus der Paarung i. e. Entgiftung vorstellt und die wir bisher in unseren Versuchen nicht mitbestimmt haben.

Salkowski entdeckte bei Kaninchen, Menschen und Hunden nach Einverleibung von Benzoesäure eine reducirende Substanz im Harne. Kobert sieht sie als gepaarte Glycuronsäureverbindung an. Am eingehendsten hat sich wohl Siebert (Inaug.-Dissert. Königsberg 1901) mit dem Studium dieser Substanzen beschäftigt.

Siebert fand nach Verabreichung von Natr. benzoicum in grossen Dosen beim Kaninchen den Harn bald linksdrehend, bald optisch inactiv, bald rechtsdrehend, dabei aber stets starke Reduction. Während Glycuronsäure nach vorheriger Spaltung mit Schwefelsäure durch Herstellung der Brom-p. Phenylhydrazinverbindung im Hundeharn nachzuweisen war, gelang es ihm nicht, den mit der Glycuronsäure verbundenen Paarling nachzuweisen.

Wir geben im Folgenden die bei unseren Hunden nach Benzoesäure im Urin auftretenden Drehungen wieder.

Tabelle VIII.

Hungertag		Reduction	Drehung
	Hund I.		
4	2 g Natr. benz. subcutan.	+	
5	10 g Natr. benz. per os.	+	0,4 d
6		+	
13	10 g Natr. benz. per os.	+	0,6 d
14		+	
17	10 g Natr. benz. per os.	+	0,8 d
18		+	
	Hund II.		
4	2 g Natr. benz. subcutan.	+	
5	10 g Natr. benz. per os.	+	0,3 d
6 7		+	0,2 d
12	10 g Natr. benz. per os.	+	0,6 d
13		+	
	Hund III.		
	10 g Natr. benz. per os.	+	1,6 d

Wir haben also durchgehends deutliche und z. Th. erhebliche Rechtsdrehungen bei starker Reduction erhalten, die nicht auf die Anwesenheit freier Glucuronsäure (Orcinreaction) zurückzuführen waren. Die Substanz war auch kein vergährender Zucker. Mit Phenylhydrazin erhielten wir ein Osazon.

Bekanntlich dreht die Glucuronsäure rechts, in ihren Verbindungen aber stets links. Es konnte aus dieser einfachen Thatsache schon geschlossen worden, dass die Rechtsdrehung weder auf der Anwesenheit von freier Glucuronsäure beruht noch durch eine Glucuronsäureverbindung bedingt sein konnte, sondern von einem anderen unbekannten Körper herrühren musste. Durch Aufspaltung mit Schwefelsäure nahm die Rechtsdrehung nicht zu, so dass eine gepaarte Glucuronsäureverbindung sicher auszuschliessen war.

Wir müssen hier erwähnen, dass Magnus-Levy bei seinen Fütterungsversuchen mit Benzoesäure beim Hammel auf die gleiche Thatsache gestossen war. Magnus-Levy sagt wörtlich:

„Einen Nebenbefund bei meiner Arbeit will ich gleich hier andeuten, mit der Bitte, mir seine Aufklärung zu überlassen. Ich fand in beiden Versuchen am Hammel im Urin einen stark reducirenden, rechtsdrehenden Körper. Er gab ein Osazon, war aber nicht vergährbar. Um Pentosen und (freie) Glucuronsäure handelte es sich nicht. Ich bin mit der Verarbeitung dieses Körpers beschäftigt."

So viel wir wissen, hat Magnus-Levy bisher noch keine weitere Mittheilung über die Natur dieses Körpers gemacht.

Es handelt sich also in unseren Versuchen um scheinbar den gleichen Körper, wie Magnus-Levy ihn beim Pflanzenfresser gefunden hatte.

Auffallend sind trotz des gleichmässigen Deficits der Benzoesäureausfuhr an unseren Versuchen die Schwankungen der Rechtsdrehung von 0,3—1,6 pCt.

Nach der von uns angewandten Methodik wird bei der Bestimmung der Benzoesäure (freien und als Hippursäure gebundenen) der mit Na_2CO_3 eingedampfte Harn mit Alkohol extrahirt und an diesem Alkoholextract nach Verdampfung des Alkohols und Ansäuerung die Benzoesäure mit Petroläther, die Hippursäure mit Essigäther extrahirt. Die Einzelheiten, i. e. Spaltung der Hippursäure und Reinigung der Benzoesäure durch Dampfstromdestillation sind bei Wiechowski (l. c.) einzusehen. Man kann sich nun leicht davon überzeugen, dass in den Alkoholextract die reducirende und optisch active Substanz nicht hineingeht oder höchstens in Spuren, man bestimmt also auf diese Methode hin wirklich nur freie Benzoesäure und Hippursäure resp. Spuren jener unbekannten Verbindung mit, und so erklärt sich jenes grosse Deficit der Benzoesäureausfuhr im Vergleich zur Einfuhr bei der angewandten Methodik.

Wiechowski's Annahme (cfr. S. 236 F. Arbeit v. W. l. c.), dass man durch Bestimmung von Gesammtbenzoesäure (dabei wird der Alkoholextract mit Kalilauge verseift und daraus durch Dampfstromdestillation die freie und gebundene Benzoesäure zusammen bestimmt) auch jenen Körper mitbestimmt, trifft nach unseren Beobachtungen nicht zu, da eben jener Körper nicht in den Alkoholextract übergeht.

Thatsache aber ist, dass man öfters eine grössere Gesammtbenzoesäurefraction bekommt als die Summe der freien und gebundenen Benzoesäure ergiebt, doch dürfte diese Differenz allein der difficilen Technik bei dem Ausschüttelungsverfahren der Benzoesäure und Hippursäure zur Last zu legen sein.

Wir geben hier eine Anzahl von Werthen wieder, um zu zeigen, wie gross die Differenzen sind.

Tabelle IX.

Gesammt-Benzoesäure	Freie Benzoesäure	Gebundene Benzoesäure	Differenz
0,200	0,062	0,098	— 0,040
1,213	0,921	0,235	— 0,057
3,1764	2,1180 [1]	0,4004	— 0,658 [1]
3,124	2,300	0,702	— 0,122
2,226	1,774	0,352	— 0,100
0,182	0,028	0,143	— 0,011

Wenn wir nun unter dem Gesichtspunkte der von uns gefundenen Thatsachen, betreffend die Art und Weise der Benzoesäureausscheidung beim Hunde, die von Mohr[2]) an unserer Klinik an pankreaslosen Hunden beobachtete polarimetrische Verminderung der Rechtsdrehung des Urins nach Einverleibung von Benzoesäure betrachten, so müssen wir allerdings zugestehen, dass die Zuckerverminderung — und eine solche lässt sich ja nicht ableugnen — sich nicht aus dem Fortfalle von Glycocoll erklären lässt, da man nur unbedeutende Mengen Glycocoll dem Hunde inter-

1) Hier war allerdings ein Verlust durch Verspritzen von Petroläther eingetreten.

2) l. c.

mediär entziehen kann. Dagegen wäre es ja denkbar, dass durch Paarung der Benzoesäure mit anderen reducirenden Körpern, die eine Beziehung zu den Kohlehydraten haben, ähnlich wie die Glycuronsäure, dem Organismus Material zur Zuckerbildung entzogen worden wäre. Die Drehung nach der Vergährung hat sich in den Versuchen von Mohr wenig verändert, doch wäre ja eine Combination von linksdrehenden und rechtsdrehenden Verbindungen möglich, so dass die Drehung verdeckt wurde, allerdings meint auch Mohr durch Aufspalten mit Schwefelsäure eine Glycuronsäureverbindung in seinen Versuchen ausschliessen zu können.

Zusammenfassung.

1. Der Umfang der Hippursäuresynthese ist nach Benzoesäurezufuhr relativ weit geringer beim Hunde (Carnivoren) als beim Herbivoren (Kaninchen, Hammel). Die Menge der freien Benzoesäure ist im Urin meist grösser als die Menge der an Glycocoll gebundenen Benzoesäure.

2. Durch Verabreichung grösserer Dosen Benzoesäure (ca. 0,8 bis 1 g pro Kilo Körpergewicht) gelingt es nicht beim Hunde, eine erhebliche Glycocollausfuhr zu erzeugen, da anscheinend beim Hunde intermediär das Glycocoll nicht die gleiche Rolle wie beim Herbivoren spielt, d. h. Vorstufe eines grossen Theiles der Harnstoffbildung ist.

3. Je höher die dem Hundeorganismus zugeführte Menge Benzoesäure ist, desto grösser ist das „Deficit der Benzoesäureausfuhr“.

4. Dieses „Deficit der Benzoesäureausfuhr“ beim Hunde erklärt sich durch das Auftreten eines stark reducirenden rechtsdrehenden Körpers im Urin (Verbindung mit Benzoesäure). Glucuronsäure ist im Hundeurin weder frei, noch durch Spaltung mit Schwefelsäure als gebunden sicher erweisbar. Die reducirende, optisch active Substanz geht nicht in das Alkoholextract des Urins.

5. Die Entgiftung der Benzoesäure beim Hunde geschieht daher zum geringsten Theil durch Hippursäurebildung, zum grössten Theile durch Bindung mit jener nicht näher bekannten Substanz. Ein nicht unbeträchtlicher Theil der Benzoesäure verlässt als freie Benzoesäure wieder den Organismus.

LII.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Untersuchungen über einige Fragen des Hungerstoffwechsels.

I.

Die Säurebildung im Hunger.

Von

M. Bönniger und **L. Mohr.**

Im März dieses Jahres trat die „Hungerkünstlerin" Auguste Viktoria Schenk mit dem Wunsche an uns heran, unter wissenschaftlicher Controle einem längerdauernden Fasten sich zu unterziehen, um auch in dieser Richtung hinter ihren berühmten Collegen Succi und Cetti nicht zurückzustehen. Sie gab an, bereits mehrere Schaustellungen als Hungerkünstlerin — einmal bis zu 23 Tagen — gegeben zu haben, und war bereit sich für 2—3 Wochen in der Charité zur Beobachtung aufnehmen zu lassen. Wir nahmen das Angebot an in der Absicht, mit diesem Versuche einige Fragen des Hungerstoffwechsels einer erneuten Bearbeitung zu unterwerfen, die seit der umfassenden Arbeit von Lehmann, Munk, Müller, Senator und Zuntz eine andere Beleuchtung erfahren haben. Wir berichten an dieser Stelle zunächst über die Säure-Intoxication im Hunger, über das Verhalten der Aminosäuren-Ausscheidung (s. Brugsch u. Hirsch, diese Zeitschr. S. 638) und über die Darmfäulniss. Eine Untersuchungsreihe über den respiratorischen Gaswechsel, mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens des respiratorischen Quotienten im Hunger wird bei nächster Gelegenheit mitgetheilt werden (Mohr). Die Durchführung der Arbeit wurde durch die Unterstützung ermöglicht, welche uns durch das Curatorium der Gräfin Bose-Stiftung zu Theil wurde.

Wir geben zunächst die nöthigen allgemeinen Daten. Der Versuch begann am 8. März, Nachmittags 4 Uhr; um diese Zeit fand die letzte Nahrungsaufnahme statt. Der Harn wurde vom 9. März, $11^1/_2$ Uhr Vormittags ab gesammelt und in 24stündigen Perioden abgegrenzt. Der Versuch endete am 25. März, Vormittags 8 Uhr, so dass er einen Zeitraum von 15 Tagen und 21 Stunden umfasst.

Die Versuchsperson, 48 Jahre alt, war 1,52 m gross und wog zu Beginn des Versuchs, am 9. März 1906, 56,3 kg. Das Gewicht sank natürlicherweise langsam ab; es

betrug	am	10.	März	54,4	kg,
„	„	11.	„	53,6	„
„	„	12.	„	53,2	„
„	„	13.	„	52,5	„
„	„	14.	„	51,9	„
„	„	15.	„	51,2	„
„	„	16.	„	50,9	„
„	„	17.	„	50,6	„
„	„	18.	„	50,5	„
„	„	19.	„	50,2	„
„	„	20.	„	49,9	„
„	„	21.	„	49,5	„
„	„	22.	„	49,1	„
„	„	23.	„	48,8	„
„	„	24.	„	48,4	„
„	„	25.	„	48,2	„

Der gesammte Gewichtsverlust betrug somit 8,1 kg. (Bemerkenswerth ist der rasche Absturz in den ersten 6 Tagen, der weit über die Hälfte des gesammten Verlustes in 16 Tagen beträgt.)

Der Körperbau unserer Versuchsperson war kräftig; das Fettpolster reichlich entwickelt. Die Untersuchung des Körpers ergab keinen pathologischen Befund. Der Harn war während der ganzen Periode frei von Eiweiss und Zucker.

Als Aufenthaltsort für die Frau diente ein kleines, im Erdgeschoss der Klinik gelegenes, von den Krankenzimmern abgelegenes Zimmer, welches uns zu diesem speciellen Zwecke von der Charité-Direction zur Verfügung gestellt wurde. Das Zimmer war verschlossen; der Schlüssel in Händen des überwachenden Arztes. Eine regelrechte Bewachung, wie sie im Versuche von Müller, Munk, Senator, Zuntz und Lehmann durchgeführt war, erschien bei unserem Falle bei der günstigeren Lage der Verhältnisse nicht nothwendig. Der Verlauf des Versuches hat diese Voraussetzung bestätigt.

Die Versuchsperson lag stets zu Bett, mit Ausnahme der Tage, welche sie im Pettenkofer-Voit'schen Respirationsapparat und der kurzen Zeitperioden, welche sie zum Zwecke der Aceton-Bestimmungen in der Athemluft im Laboratorium verbrachte. Während der ganzen Versuchsdauer war das Wohlbefinden nicht wesentlich beeinträchtigt; nur am 17., 19. und 20. März war die Frau so schwach, dass es ihr unmöglich war, am Zuntz-Geppert'schen Apparat behufs Bestimmung des Ruhegaswechsels im Bette liegend zu athmen. Nachher besserte sich dies wieder. Von schmerzhaften Sensationen im Magen, die bei hungernden Menschen sonst beobachtet wurden, war unsere Versuchsperson verschont. Der Stuhl war während der Hungerzeit angehalten. Nachdem am 9. März Abends eine Stuhlentleerung erfolgt war, die von der vorausgegangenen Ernährungsperiode herrührte, setzte die Frau erst am 23. März wieder Stuhl ab im Gewicht von 48 g (feucht).

Die ersten quantitativen Angaben über die Aceton-Ausscheidung im Hunger, welche eine längere Hungerperiode umfassen, hat Friedrich Müller[1]) gemacht. Er fand bei Cetti, Breithaupt und einem in chronischer Inanition infolge einer Oesophagusstenose sich befindlichen Mädchen, dass bereits am 2. Hungertage das Harnaceton um das 30fache des Normalwerthes, am 3. Tage um das 47fache dieses Werthes gestiegen war. Schon um diese Zeit oder an einem der folgenden Tage tritt auch Acetessigsäure im Harn auf. Die Befunde Müller's sind in der Folge vielfach bestätigt und nach der Richtung erweitert worden, dass auch die vermuthliche Vorstufe beider Substanzen, die β-Oxybuttersäure, im Harn hungernder Menschen nachgewiesen wurde. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Mengen, in der die Säure im Harn erscheint, recht beträchtliche sein und denen bei Diabetes mellitus beobachteten gleichkommen können. Die höchsten Werthe verzeichnen v. Noorden[2]) und D. Gerhardt u. Schlesinger[3]). Ersterer berichtet über Werthe von 48,8 g pro die an den ersten drei Hungertagen bei einem Mädchen mit Magengeschwür. Gerhardt und Schlesinger bestimmten bei einer Kranken mit hysterischem Erbrechen 40 g im Tagesharn. Die meisten Werthe, die in der Literatur vorliegen, sind jedoch nicht so hoch als die genannten; selbst die Zahlen von Brugsch[4]), die sich auf den 23. bis 30. Hungertag bei Succi beziehen, sind bei weitem nicht so hoch als die im acuten Hunger von v. Noorden und Gerhardt u. Schlesinger berichteten. Brugsch fand als Durchschnittswerth für den 23. bis 30. Hungertag 9,27 g β-Oxybuttersäure und 0,404 g Aceton. Obwohl wahrscheinlich die von Brugsch ermittelten Werthe Minimalwerthe darstellen, da sie aus der Linksdrehung des mit Blei geklärten Harns berechnet wurden, sind diese Unterschiede bei den einzelnen Individuen doch bemerkenswerth und forderten dazu auf, den Verlauf der Acidosis in unserem Fall zu verfolgen. Vor allem erschien uns die Frage der Aufklärung bedürftig, ob es sich hierbei nur um individuelle Differenzen handelt, auf die zuerst Mohr[5]) hingewiesen hatte, oder ob genau wie bei der Acetonkörperausscheidung bei Fleischfett-Diät schliesslich auch im Hunger eine Gewöhnung eintritt und die Acetonkörperausscheidung im Verlauf des Hungers sinkt.

Weiterhin schien es uns von Wichtigkeit, den Verlauf der NH_3-Ausscheidung im Hunger zu studiren, besonders mit Hinblick darauf, in wie weit der Organismus im Stande ist, durch regulatorische NH_3-Bildung der Säurevergiftung entgegenzuarbeiten. Gleichzeitig war die Frage nach der Bedeutung des Ammoniak-Coefficienten zu erörtern.

Zum dritten lag uns ob, den Einfluss einiger Eiweissspaltproducte, welche in Beziehung zum Zucker stehen, auf die Acidosis zu studiren.

Zu diesem Behufe haben wir im Harn von je 24 Stunden fortlaufend bestimmt: 1. den N nach Kjeldahl, 2. den NH_3 nach der

1) Virchow's Archiv. Bd. 131. Suppl. S. 135.
2) Handb. d. Path. d. Stoffw. 2. Aufl. 1905. S. 533.
3) Arch. f. Path. u. Pharm. Bd. 42. S. 83.
4) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 3. S. 419.
5) Diabet. u. nicht diabet. Autointoxicationen mit Säuren (Acidosis). Berlin 1904.

von A. Steyrer[1]) modificirten Nencki'schen Methode, die wir sowohl hinsichtlich ihrer Exactheit als auch der Schnelligkeit der Ausführung grösserer Beachtung empfehlen, 3. das Aceton im Harn nach Messinger-Huppert, 4. das Aceton der Athemluft nach dem von Mohr[2]) bereits früher angewandten und beschriebenen Princip, mit dem Unterschied, dass an Stelle des Geigel'schen Spirometers eine Wasserstrahlpumpe die Luft durch die Vorlagen durchsaugt, 5. die Oxybuttersäure gleichfalls nach dem von Mohr[3]) bereits bei früheren Versuchen geübten Verfahren.

a) Der Verlauf der Acetonkörper-Ausscheidung.

Wir stellen in folgender Tabelle die von uns erhaltenen Werthe für Harn- und Athem-Aceton und β-Oxybuttersäure zusammen.

Tabelle I.

Datum	Aceton		Gesammt-Aceton	Aceton als β-Oxybuttersäure berechnet	β-Oxybuttersäure g	Gesammt-β-Oxybuttersäure
	Athemluft	Harn				
9. 3.	—	—	—	—	1,3	> 1,3
10. 3.	0,13	0,458	0,592	1,06	5,5	6,56
11. 3.	0,27	0,635	0,913	1,64	8,4	10,04
12. 3.	0,39	0,625	1,016	1,83	10,7	12,53
13. 3.	0,85	1,042	1,901	3,42	11,4	14,82
14. 3.	1,12	0,905	2,028	3.65	13,6	17,25
15. 3.	1,47	1,020	2,498	4,49	12,9	17,39
16. 3.	1,33	1,10	2,43	4,37	14,2	18,57
17. 3.	—	0,29	—	0,52	8,2	8,72 10 g i-Alanin
18. 3.	—	—	—	—	—	—
19. 3.	—	0,221	—	0,39	6,2	6,59
20. 3.	—	0,367	—	0,66	7,85	8,51
21. 3.	—	0,378	—	0,68	7,14	7,82 10 g l-Leucin
22. 3.	0,725	0,805	1,530	2,75	8,6	11,35 20 g Glycocoll
23. 3.	1,014	1,692	2,706	4,87	14,8	19,67
24. 3.	1,776	2,247	4,023	7,24	17,6	24,84

Was zunächst die Werthe für die Gesammt-Acetonkörper anlangt, so sind diese vom 1. Hungertag an progressiv im Steigen. Dieses Anwachsen wird an einzelnen Tagen, an welchen bestimmte Substanzen gegeben wurden, über die noch zu sprechen sein wird, unterbrochen; aber auch noch am 13., 14. und 15. Hungertag ist diese Tendenz vorhanden. Damit ist gezeigt, dass unsere Hungernde hinsichtlich ihrer Acidose sich wesentlich von Menschen unterscheidet, die eine kohlehydratfreie Nahrung längere Zeit hindurch geniessen. Bei den Letzteren ist die Regel, dass die Acetonkörperausscheidung rasch auf eine gewisse individuell verschiedene Höhe ansteigt, auf der sie sich kürzere Zeit hält, um dann zu normalen oder annähernd normalen Werthen abzufallen. Der gesunde, er-

1) Hofmeister's Beiträge. Bd. II. S. 314.
2) Centralbl. f. Stoffw.- u. Verd.-Krankh. 1902. No. 8.
3) l. c.

nährte Mensch gewöhnt sich auch ohne Kohlehydrate oder nur mit Hülfe der im Körper entstehenden Kohlehydrate, den Fettabbau bis zu den normalen Endprodukten zu führen (Mohr[1]). Auch beim Diabetiker wird Aehnliches gefunden (v. Noorden[2]), Mohr[3]). Im völligen protrahirten Hunger trifft dies nach unserer Beobachtung nicht zu. Die Acidose ist progredient. Dabei kommt jedoch auch im Hunger ein individueller Factor in der Höhe der Acetonkörperbildung zum Vorschein, genau wie bei jeder (Acetonkörper-) Acidosis. Ebenso wie auf kohlehydratfreie Nahrung Gesunde von gleichem Körpergewicht und gleicher Constitution nicht mit einer gleichmässigen Acetonkörperbildung und Ausscheidung reagiren, ebenso wie jeder Diabetiker in diesem Punkte seine persönliche Note hat, ebenso ist es beim hungernden Menschen. Wir haben oben bereits auf die verschiedenen Zahlen hingewiesen, welche im Anfang des Hungerzustandes und am Ende einer langen Reihe von verschiedenen Individuen gefunden wurden. Auch bei unserer Versuchsperson sind die Werthe für die Oxybuttersäure im Vergleich zu den v. Noorden'schen Zahlen gering, trotzdem hoch im Vergleich zu den Zahlen von Brugsch bei Succi, obwohl hier die Zeit der 4. Hungerwoche und dort die ersten drei Hungertage in Parallele stehen. Es ist nicht möglich, diesen individuellen Factor enger zu umgrenzen. Dass es der mehr oder weniger grosse Gehalt des Körpers an Fett sei und dessen Betheiligung am Stoffumsatz, wie Brugsch (l. c.) meint, scheint zweifelhaft. Das von ihm zum Beweise seiner Ansicht angezogene Beispiel, wonach eine in Folge Oesophagusstenose in Inanition verfallene Frau, die bei der Obduction makroskopisch sichtbares Fett in den Fettdepots nicht mehr hatte, keine Acetonurie hatte, ist nicht eindeutig. Es kann hier eine Gewöhnung an die geringe Nahrungszufuhr vorgelegen haben und die allmälig gesteigerte Fähigkeit, geringere Acetonkörpermengen zu oxydiren, wie der kohlehydratfrei ernährte, gesunde Mensch. Es müssen hier andere Factoren mitspielen, die wir zur Zeit nicht überblicken.

Bemerkenswerth ist im vorliegenden Falle das Verhalten der Acetonausscheidung durch die Athemluft. In der Norm verlassen 60—70 pCt. des Gesammt-Acetons den Körper mit der Athemluft (J. Müller, Mohr u. A.). Bei völliger Nahrungsentziehung und bei Kohlehydrat-Entziehung in der Nahrung kehrt sich das Verhältniss zwischen Harn- und Athemaceton um: jetzt erscheint die Hauptmasse des Acetons im Harn, das Athemaceton wird relativ geringer. Kohlehydratnahrung stellt das alte Verhalten wieder her. Die Thatsache findet ihre einfachste Erklärung damit, dass im Hunger oder bei Kohlehydratcarenz es sehr bald zur Ausscheidung von Acetessigsäure im Harn kommt, die zum allergrössten Theil als Aceton mitbestimmt wird. Die Ausscheidung von Acetessigsäure bedeutet aber nichts Anderes, als dass ihre Oxydation im hungernden oder kohlehydratfrei genährten Körper gehemmt ist. Infolgedessen wird weniger Aceton, dafür aber mehr Acetessigsäure gebildet. Ersteres wird zum

1) Diabet. u. nicht diabet. Autointoxicationen. Berlin 1904.
2) Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin 1901. 3. Aufl. S. 109.
3) l. c.

grössten Theil in der Athmungsluft ausgeschieden und der vermeintliche Ueberschuss im Harn in Wirklichkeit durch Acetessigsäure vorgetäuscht. Im vorliegenden Falle finden wir an den ersten Hungertagen das für den Hunger bisher als normal geltende Verhalten. In späteren Tagen jedoch wird fast ebenso, manchmal sogar noch mehr durch die Athemluft, als durch den Harn ausgeschieden. Ein ähnliches Verhalten haben L. Langstein und L. F. Meyer[1]) bei Kindern beobachtet.

In den späteren Stadien des Hungers überwiegt die Ausscheidung der β-Oxybuttersäure, als Ausdruck für die wachsende Unfähigkeit der Zellen, die Säure zu ihrer nächsten Oxydationsstufe zu fördern. Je stärker aber diese ausgeprägt ist, um so mehr tritt die Ausscheidung des Acetons und der Acetessigsäure zurück. Aus unseren Tabellen geht ohne Weiteres das viel steilere Ansteigen der Werthe für die Oxybuttersäure gegenüber den Acetonwerthen hervor. Dieses Sinken der Oxydationsfähigkeit der Zellen bei langem Hunger oder im schweren Diabetes, welches ein relativ viel stärkeres Anschwellen der niederen Oxydationsstufen der Acetonkörper bedingt, ist die Ursache der vielfach beobachteten Thatsache, dass zwischen der Menge des Acetons und der Menge der Oxybuttersäure im Harn feste quantitative Beziehungen nicht bestehen.

b) Die NH_3-Ausscheidung im Hunger.

Die NH_3-Ausscheidung im Hunger ist vermehrt, wie aus zahlreichen Beobachtungen hervorgeht. Seitdem wir das Auftreten grosser Mengen saurer Producte im Hungerharn kennen gelernt haben, ist die Annahme, dass die Ammoniakvermehrung die Folge dieser Säuerung sei, naheliegend. Das Studium der experimentellen Säurevergiftung beim Fleischfresser hat in der That ergeben, dass das hauptsächlichste Neutralisationsmittel des Körpers gegen übermässig im Blute kreisende Säuren das von der Eiweisszersetzung herrührende, in der Norm zur Harnstoffsynthese dienende Ammoniak ist. Auch in unserem Falle kam es entsprechend den grossen Säuremengen, die gebildet und ausgeschieden wurden, zu starker Vermehrung des Ammoniaks im Harn. Die Zahlen haben wir neben den N-Zahlen in der folgenden Tabelle (s. S. 681) zusammengestellt.

Die NH_3-Vermehrung wächst, wenn wir wieder zunächst vom 17. 3., 20. 3. und 21. 3., an denen Aminosäuren verfüttert wurden, absehen, mit der Dauer des Hungers[2]). Vergleichen wir hiermit die Werthe für die β-Oxybuttersäure im Harn, so kann man sagen, das Ansteigen geht parallel der Menge der ausgeschiedenen Säure. Es ist nun wichtig im Hinblick auf die oben aufgeworfene Frage, nach der Grösse der säureentgiftenden Eigenschaft des zersetzten Eiweisses, die dem ausgeschiedenen NH_3 entsprechenden Säuremengen zu berechnen. Wir sehen bei dieser Berechnung davon ab, dass nicht alles NH_3, das im Harn erscheint, als

1) Jahrbuch f. Kinderheilk. N. F. Bd. 61. S. 454.

2) Wie stark an der NH_3-Vermehrung die langdauernde Retention des Hungerkothes betheiligt ist, lässt sich nicht abschätzen; im Ganzen dürfte sie recht gering einzuschätzen sein (cf. K. Glässner, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. I. S. 132).

Tabelle II.

Datum	N	NH_3	NH_3N in Procent des Ges.-N.	
9. 3.	12,35	0,79	—	
10. 3.	8,408	0,54	5,28	
11. 3.	6,592	0,49	6,12	
12. 3.	7,789	0,81	8,56	
13. 3.	7,856	1,38	14,47	
14. 3.	7,815	1,96	20,66	
15. 3.	7,128	2,25	25,99	
16. 3.	6,195	2,16	28,72	
17. 3.	5,40	1,33	20,28	10 g i-Alanin
18. 3.	4,387	0,912	17,12	
19. 3.	5,166	1,09	17,38	
20. 3.	5,384	1,11	16,98	
21. 3.	8,11	1,76	17,84	10 g l-Leucin
22. 3.	5,95	1,69	23,39	20 g Glycocoll
23. 3.	5,04	1,77	28,92	
24. 3.[1]	4,06	1,24	30,57	

Ammoniumsalz der Acetessigsäure oder Oxybuttersäure erscheinen kann, da sicher auch die bei der Eiweisszersetzung gebildeten Säuren (Phosphorsäure, Schwefelsäure) mit NH_3 neutralisirt werden und setzen die Gesammtmenge des NH_3 in Beziehung zur β-Oxybuttersäure. Folgende Tabelle giebt darüber Auskunft, wie viel Oxybuttersäure in Maximo durch NH_3 abgesättigt werden konnte.

Tabelle III.

Hungertag	Durch NH_3 absättigbare β-Oxybuttersäure	Factisch ausgeschiedene β-Oxybuttersäure	
2.	3,305	6,56	
3.	2,299	10,04	
4.	4,957	12,53	
5.	8,451	14,82	
6.	11,99	17,25	
7.	13,77	17,39	
8.	13,22	18,57	
9.	7,954	8,72	10 g i-Alanin
11.	5,582	6,59	
12.	6,671	8,51	
13.	6,793	7,82	10 g l-Leucin
14.	10,77	11,35	20 g Glycocoll
15.	10,34	19,67	
16.	10,83	24,84	

Aus dieser Zusammenstellung geht ohne weiteres hervor, dass das der Harnstoffsynthese entzogene Ammoniak nicht genügt, die im Körper gebildeten Säuremengen abzusättigen. In der Zusammenstellung haben wir allerdings eine hohe Berechnung der β-Oxybuttersäure durchgeführt, indem wir auch das Athemaceton als β-Oxybuttersäure in Rechnung gesetzt haben. Dieser Fehler ist nicht sehr

1) 21 Stunden.

gross und wird dadurch ausgeglichen, dass wir annahmen, das gesammte NH_3 würde zur Absättigung der Säure zur Verfügung stehen. Für die Schlussfolgerung, dass in unserm Falle die Ammoniakabspaltung durchaus unzureichend für die Entgiftung der Säure war, hat dies keine Bedeutung. Der Körper war somit gezwungen, schon frühzeitig aus seinen Säften und Organen fixe Alkalien frei zu machen und diese zur Neutralisation der Säure zu verwenden. Es dürften sich hieraus höchstwahrscheinlich die ausserordentlichen Verluste des hungernden Organismus an Alkali, vorwiegend an Kali, welches in dreifach grösserer Menge als Natron im Harn ausgeschieden wird [J. Munk[1]] und die starke Einbusse an Kalk, welche der hungernde Organismus erleidet (J. Munk), erklären.

Nur an den Tagen, an welchen Aminosäuren verfüttert wurden, ist das NH_3-Deficit nicht so gross als sonst. Die Erklärung könnte darin zu suchen sein, dass an den Tagen, an denen Alanin und Leucin gegeben wurde, die Ausscheidung der Säure herabgedrückt wurde. Dass der Abbau der Aminosäuren im Organismus selbst NH_3 geliefert hätte, wie Schittenhelm[2]) in seinen Versuchen gefunden hat, geht aus unserer Beobachtung nicht hervor. Ebensowenig liefern sie etwa eine Begründung dafür, dass Aminosäuren bei der Säureintoxication entgiftende Wirkung entfalten [Eppinger[3]].

Mit der absoluten NH_3-Ausscheidung wächst in unserm Fall gleichzeitig auch die relative oder der Ammoniakcoefficient. Das hat nichts Auffallendes, wenn wir das ziemlich gleichmässige Verhalten der Gesammt-N-Ausscheidung in Betracht ziehen. Die Werthe selbst sind sehr hoch und stehen fast an der obern Grenze der bisher überhaupt bei Acidosis beobachteten Werthe. Nach Magnus-Levy[4]) kommt es nur selten vor, dass mehr als 40 pCt. des Gesammt-N als NH_3 ausgeschieden werden. Nebelthau[5]) beobachtete allerdings bei einer Kranken mit hysterischem Erbrechen einmal 66 pCt. Brugsch[6]) hat bei Succi einmal 35,3 pCt. des gesammten N als NH_3 gefunden. Im Mittel vom 23.—30. Hungertag wurden 24,3 pCt. des Gesammt-N als NH_3 ausgeschieden. Auch diese Thatsache, dass selten über ein bestimmtes Maass der NH_3-Abspaltung hinausgegangen wird, trotzdem das zur Verfügung stehende NH_3 nicht zur Absättigung der gebildeten Säure genügt, beweist, dass die säurenentgiftende Eigenschaft des zersetzten Eiweisses eine beschränkte ist.

Es ist in neuerer Zeit mehrfach die Frage discutirt worden, ob die relative NH_3-Ausscheidung als Maass der Säuerung gelten darf oder ob dafür allein die absoluten Zahlen maassgebend sind. Wir betrachten es zunächst als sicher, dass unter sonst normalen Bedingungen die NH_3-Vermehrung im Hunger oder bei durch Fleisch-Fettdiät hervorgerufener

1) Virchow's Archiv. Bd. 131. Suppl. S. 153.
2) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. II. S. 542.
3) Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 5.
4) v. Noorden's Handb. d. Path. d. Stoffw. 1906. S. 115.
5) Centralbl. f. innere Med. 1897. S. 977.
6) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. I. S. 419.

Acidose einzig und allein durch die Acidose, und nicht durch eine Störung der harnstoffbildenden Function der Leber hervorgerufen ist, die gleichfalls zur NH_3-Vermehrung im Harn führen kann [Minkowski[1]) u. a.]. Es liegt kein Grund vor im Hunger eine solche Störung vorauszusetzen. Ob nicht bei den pathologischen Acidosen im Kindesalter, die zuerst von Czerny und seinen Schülern[2]) beschrieben worden sind, die NH_3-Vermehrung zum Theil durch sie mitbedingt ist [M. Pfaundler[3])], dürfte schwer zu entscheiden sein. Nach Langstein und F. L. Meyer[4]), welche die Bedingungen der Acetonkörperausscheidung bei gesunden Kindern unter verschiedenen Ernährungsbedingungen studirt haben, scheint die NH_3-Vermehrung allein durch die Säuerung bedingt zu werden.

Speciell in der pädiatrischen Literatur ist die Bewerthung des NH_3-Coefficienten als Indicator einer bestehenden Acidose eine sehr hohe. F. Müller hat dagegen gewichtige Bedenken geltend gemacht. Er hat gemeint, dass der Gesammt-N im Harn abhängig ist von der Grösse der Eiweisszersetzung, und dass die Curve der NH_3-Ausscheidung, die von der Menge der im Blute kreisenden Säuren abhänge, nicht gleichsinnig mit ihr verlaufe. Daher komme es, dass bei hohem Eiweissumsatz der NH_3-Coefficient niedrig, bei geringerem höher werde. Nur die absoluten Ammoniakwerthe können maassgebend sein für die quantitative Beurtheilung einer vorhandenen Acidose. Die Voraussetzung, dass die NH_3-Ausscheidung unabhängig von der Höhe des Eiweissumsatzes sei, trifft nun in dieser Fassung nicht zu; es steigt in der That mit wachsendem Eiweissumsatz und dementsprechend grösserer N-Ausscheidung im Harn auch die Ammoniakausscheidung, und man wird wohl Magnus-Levy zustimmen können, wenn er darauf hinweist, dass damit auch die Einschätzung der absoluten Grösse der Ammoniak-Ausscheidung als Maass einer etwa bestehenden Acidose mit einer gewissen Vorsicht erfolgen muss. Eine NH_3-Menge von 2 g, die bei einer N-Ausscheidung von 16 g N entschieden abnorm ist und die Anwesenheit organischer Säuren vermuthen lässt, wird bei einer Ausscheidung von 30 bis 32 g N entsprechend dem doppelten Eiweissumsatz normal sein. Im letzteren Fall wächst eben auch die Menge der gebildeten Schwefelsäure und damit die Menge des zu ihrer Absättigung nothwendigen NH_3. Man wird also bei der Beurtheilung der absoluten NH_3-Menge die Höhe der gleichzeitigen N-Ausscheidung berücksichtigen müssen. Dennoch wird aber der absolute Werth für die NH_3-Ausfuhr ein besserer Maassstab für die quantitative Schätzung der Acidose als der NH_3-Coefficient sein. Und damit behält die Ansicht F. Müller's volle Gültigkeit. Denn aus der Grösse des Ammoniakcoefficienten lässt sich nur schliessen, dass bei einer die Norm überschreitenden Höhe desselben die Harnstoffsynthese Einbusse erlitten hat. Sofern als Ursache dieser Er-

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. S. 41.
2) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 44, 45 u. 47.
3) Ueber Stoffwechselstörungen bei magen-darmkranken Säuglingen. Berlin 1901.
4) Jahrbuch f. Kinderheilk. N. F. Bd. 61. S. 454 und Verhandl. der 77. Naturforscher- u. Aerzte-Versamml. Sect. f. Kinderheilk. Meran 1905.

scheinung eine Störung der harnstoffbildenden Function der Leber nicht in Betracht kommt, wird man daraus auf die Anwesenheit abnormer Säuren schliessen dürfen. Ueber die Menge dieser Säuren giebt die relative NH_3-Ausscheidung gar keine Auskunft. Sie kann bei Anwesenheit von 12 g β-Oxybuttersäure im Harn 30 pCt. und mehr des gesammten N betragen, während bei einer Ausscheidung von 60 g der Säure nur 14 pCt. des Gesammt-N als NH_3 ausgeschieden werden. Derartige Beobachtungen lassen sich in grosser Zahl aus der Literatur zusammentragen. Man vergleiche z. B. nur das Verhalten des NH_3-Coefficienten bei den Diabetikern von Magnus-Levy[1]) und bei unserer Versuchsperson. Hier 30 pCt. NH_3-N vom gesammten N und ca. 20 g β-Oxybuttersäure, dort oft 14—16 pCt. NH_3 und 40—50 g β-Oxybuttersäure. Ganz besonders auffallend in dieser Beziehung ist der Fall Nebelthau[2]). Bei einer relativen Ammoniakausscheidung von 66 pCt. beträgt die Oxybuttersäure-Ausscheidung 0,14—0,18 g. Aus allem geht somit hervor, dass ein hoher NH_3-Coefficent nur nach der qualitativen, nicht nach der quantitativen Seite etwa vorhandener abnormer Stoffwechselvorgänge etwas aussagt. Dagegen gestattet wohl die Kenntniss der absoluten NH_3-Werthe bei Berücksichtigung der Grösse des Eiweissumsatzes eine annähernde Schätzung der Säuremenge, welche im Harn enthalten ist. Zur Erläuterung diene ein Tag aus der mitgetheilten Hungerreihe z. B. der XI. Die Gesammt-N-Ausscheidung beträgt an diesem Tage 5,166 g, die NH_3-Ausscheidung 1,09 g. Unter normalen Verhältnissen würde einem N-Umsatz diese Grösse 0,25 g NH_3 entsprechen (5 pCt. NH_3 im normalen Harn angenommen). Im Harn ist somit ein Ueberschuss von 0,84 g NH_3 ausgeschieden, der ausreicht, um 6,408 g β-Oxybuttersäure zu neutralisiren. Die factische Ausscheidung beträgt 8,51 g. Allerdings ermöglicht die Kenntniss der absoluten NH_3-Ausscheidung auch nur eine annähernde Schätzung, und keine sichere Bestimmung der gebildeten Säuremengen. Denn wie wir wieder in unserm Fall gesehen haben, genügt bei stärkeren Graden der Acidose das verfügbare Ammoniak bei weitem nicht, um die gesammte Menge der gebildeten sauren Producte abzusättigen. Schon in frühen Stadien des Hungers müssen fixe Alkalien zur Neutralisation der Säuren herangezogen werden. Nur die gleichzeitige Kenntniss ihrer Ausscheidungsgrösse gestattet ein genaues Maass der Säurevergiftung.

c) Die Quellen der Acetonkörper.

Eine Reihe gewichtiger, experimentell und in klinischer Beobachtung gewonnener Thatsachen hat der alten Vorstellung, dass der Ursprung der Acetonkörper im zersetzten Eiweiss gelegen sei, mehr und mehr den Boden entzogen, und für die Meinung Raum geschafft, wonach das Fett bezw. die Fettsäuren die Muttersubstanzen jener Stoffe sind. Bei der engen chemischen Verwandtschaft zwischen Fettsäuren und Aminofettsäuren lag es nahe, das Verhalten der Acetonkörperausscheidung bei

1) Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 42. S. 174 ff.

2) Centralbl. f. inn. Med. 1897. S. 977.

Verfütterung einiger dieser Substanzen zu prüfen. Der Versuch schien um so grösseres Interesse zu besitzen, als wir einerseits heutzutage mit guten Gründen die Möglichkeit der Zuckerbildung aus diesen Substanzen annehmen und andererseits die Bedeutung der Kohlehydrate für die Grösse der Acetonkörperausscheidung einwandsfrei festgestellt ist.

Wir verabreichten unserer Versuchsperson am 9. Hungertage 10 g r-Alanin, mit dem Erfolge, dass trotz der kleinen Menge der Substanz an diesem und den drei folgenden Tagen die Acetonkörperausscheidung ganz beträchtlich sank. Die Differenz in der β-Oxybuttersäure-Ausscheidung zwischen dem Durchschnitt der drei vorhergehenden Tage und dem Durchschnitt der Zahlen für den 9., 11. und 12. Hungertag ist ganz eklatant; sie beträgt 9,80 g pro die (vergl. Tabelle I). Leider war an diesem Tage eine Acetonbestimmung in der Athemluft nicht möglich, da, wie bereits erwähnt, die Frau nicht im Stande war, mit dem Speck'schen Ventilen zu athmen. Dadurch ist es uns unmöglich, zu entscheiden, ob nicht wenigstens ein Theil der Differenz ausgeglichen wird durch eine vermehrte Acetonausscheidung in der Athemluft.

Mit demselben Vorbehalt registriren wir die Verminderung der Acetonkörperausscheidung nach der Verfütterung von 10 g Leucin am 12. Hungertag. Die bereits vorher nach Alaninfütterung im Sinken begriffene Acetonkörperausscheidung im Harn wird noch um ein Geringes weiter herabgedrückt.

Im Gegensatz hierzu stehen nun die Verhältnisse des folgenden Tages, an dem 20 g Glycocoll gegeben wurden. Die Acetonkörperausscheidung steigt bereits an diesem Tage auf der ganzen Linie wieder an und erreicht in den folgenden Tagen die höchsten bis dahin im Versuch beobachteten Werthe.

Wir sind weit davon entfernt, aus diesen einzelnen Beobachtungen weitgehende Schlüsse hinsichtlich der Stellung der Aminosäuren zu den Acetonkörpern zu ziehen; immerhin gestatten sie uns aber doch, im Verein mit anderen einschlägigen Beobachtungen auf einige Mittheilungen einzugehen, welche in jüngster Zeit über diesen Gegenstand erschienen sind.

Es haben sich nämlich neuerdings wieder Stimmen erhoben, welche das Eiweiss bezw. einzelne seiner Spaltproducte als Quellen der Acetonkörper betrachtet wissen wollen. Borchardt[1]) hat verschiedene Eiweissarten, die sich durch Qualität und Quantität ihrer Bausteine voneinander unterscheiden, auf ihr Verhalten gegenüber der Acetonkörperausscheidung geprüft und glaubt hierbei Unterschiede gefunden zu haben. Mit dem Gehalt an Monaminosäuren soll die Acetonkörperausscheidung hemmende Eigenschaft der einzelnen Eiweisskörper zunehmen; Protamine, welche keine oder nur ganz unbedeutende Mengen von Monaminosäuren enthalten, sollen die Acidosis sogar vermehren. Besonders im Hinblick auf die theoretischen Erörterungen[2]), welche Borchardt an seine Be-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 388.

2) Siehe Referat über Borchardt's Vortrag. Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 1385.

funde knüpft, muss jedoch betont werden, dass seine Versuche keineswegs als Stütze seiner Ansicht dienen können. In allen seinen Versuchen fallen die von ihm gefundenen Ausschläge in die Grenzen der normalen, individuellen Schwankungen der Acetonkörperausscheidung, können somit zur Entscheidung der Frage, ob und welche Aminosäuren Beziehungen zur Oxybuttersäurebildung haben, nicht verwerthet werden.

Embden, Salomon und Schmidt[1]) haben nach Durchblutung der Leber mit Leucin eine Vermehrung des Acetons in der Durchblutungsflüssigkeit gefunden und nehmen an, dass aus Leucin direct der Acetoncomplex abgespaltet würde. Für die Frage, ob im menschlichen Organismus bei der Zerlegung des Eiweisses aus Leucin Aceton entsteht, wird man auch diese Versuche nicht ohne Weiteres verwerthen dürfen.

Von ähnlichen theoretischen Voraussetzungen ausgehend, wie die Genannten, haben J. Baer und L. Blum[2]) neuerdings in einer ausgezeichneten Arbeit Versuche mit Leucin-Fütterung bei Diabetikern angestellt.

Sie hatten gefunden, dass Verfütterung von 20 g Iso-Valeriansäure zu einer Vermehrung der Oxybuttersäure im Harn der Diabetiker führt. Durch Abspaltung der einen Methylgruppe unter Eintritt einer OH-Gruppe an deren Stelle wäre aus β-Methylbuttersäure β-Oxybuttersäure entstanden.

Zwischen der Isovaleriansäure und dem Leucin bestehen gewisse Beziehungen. Seiner Constitution nach ist das Leucin eine α-Amido-γ-Methylvaleriansäure. Bei vollständiger Oxydation des schon mit der Amidogruppe substituirten C-Atoms würde aus ihm die um ein C-Atom niedrigere Säure, die Isovaleriansäure entstehen (J. Baer und L. Blum). Das Leucin müsste demnach wie die Isovaleriansäure zur Vermehrung der β-Oxybuttersäure führen. Die Verfütterung von 33,75 g Leucin an einen Diabetiker führte am Fütterungstag zu einer Vermehrung der Oxybuttersäure um 4,26 g und des Acetons um 1,14 g. Auch am folgenden Tag war die Oxybuttersäureausscheidung 4,16 g höher als am Vortag. Die Vermehrung entspreche 50 pCt. der theoretisch aus Leucin möglichen Menge Oxybuttersäure. Entgegen Baer und Blum können wir diesen Versuch nicht als beweisend ansehen. Es finden sich nämlich an anderen Tagen bei der Versuchsperson ohne erkennbaren Grund viel grössere Schwankungen in der β-Oxybuttersäure und Acetonausscheidung, als am Tage der Leucinfütterung[3]).

In unserem Versuch war am Tage der Leucingabe die Säureausscheidung im Verhältniss zu den ersten Hungertagen herabgesetzt, im

1) Hofmeister's Beiträge. Bd. VIII. S. 129.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 55. S. 89.

3) Siehe die Tabelle II bei B. u. Bl.: Die Oxybuttersäurewerthe verhalten sich bei im Wesentlichen gleicher Ernährung folgendermassen: Am

13. Tag . . .	13,80	19. Tag . . .	8,48	
14. „ . . .	17,21	20. „ . . .	10,17	
15. „ . . .	11,33	21. „ . . .	14,43	33,75 g Leucin.
16. „ . . .	8,05	22. „ . . .	14,33	
17. „ . . .	16,14	23. „ . . .	7,01	
18. „ . . .	8,90			

Vergleich zu den direct voraufgehenden Tagen zum Mindesten nicht vermehrt.

Eine ergänzende Bestätigung hierzu liefern zwei Versuche von Dr. H. Aron an einer Kranken mit hysterischem Erbrechen, welche eine beträchtliche Acidose zeigte. Wir geben hier die einschlägigen Zahlen:

Tabelle IV.

Datum	N g	Aceton im Harn	Aceton in Athemluft	Bemerkungen
16. 8. 06	> 8,1	> 0,43	+	Keine Nahrung.
17. 8. 06	10,10	0,876	++	
18. 8. 06	9,04	0,883	++	10 g l-Leucin
19. 8. 06	> 6,095	0,661	++	Etwas Thee; 2 Löffel Kartoffelbrei, Erbrechen.
20. 8. 06	9,666	0,667	+++	Thee, $1/_2$ Ei und 2 Löffel Kartoffelbrei, 10 g Alanin.
21. 8. 06	6,92	0,517	+++	Nahrung dieselbe wie vorher.
22. 8. 06	6,544	0,443	1,541	10 g l-Leucin per clysma, Nahrung dieselbe.
23. 8. 06	6,19	0,393	2,622	Nahrung dieselbe.

Mit Sicherheit geht hieraus hervor, dass jedenfalls keine Steigerung der Acidose nach Leucinfütterung zu Stande gekommen ist.

Nach dem Ergebniss unserer Beobachtungen müssen wir es daher zum Mindesten als unwahrscheinlich betrachten, dass im Körper die Oxybuttersäurebildung über das Leucin geht. Als sicher dürfen wir es aber bezeichnen, dass, selbst wenn der theoretisch mögliche Uebergang des Leucins in Isovaleriansäure und dieser in β-Oxybuttersäure im Körper wirklich statthätte, dieser in quantitativer Beziehung keine Rolle spielen kann. Weitaus die Hauptmasse der Acetonkörper entsteht aus dem Fett bezw. den Fettsäuren.

II.

Ueber die Darmfäulniss im Hunger.

Von

R. Baumstark und **L. Mohr.**

Die Menge der Producte der Darmfäulniss im Harn hängt ab von der Art und dem Ausmaass der Nahrung, der Intensität der Fäulnissprocesse und der Resorptionsgrösse der gebildeten Substanzen. Letztere wiederum wird wesentlich beeinflusst von der Verweildauer der Contenta im Darm. Auch im Hunger werden fortdauernd Fäulnissproducte im Harn ausgeschieden; gerade hier ist mit Sicherheit festgestellt, dass im Verlauf des Hungers die Menge der Aetherschwefelsäure und des Phenols ansteigt [J. Munk[1]], während das Indican manchmal sogar aus dem

1) Virchow's Archiv. Bd. 131. Suppl. S. 128ff.

Harn verschwindet [Tuczek[1]), F. Müller[2]), Senator[3]), manchmal allerdings auch in vermehrter Menge austritt [E. und O. Freund[4]), v. Noorden[5])].

Als Quelle dieser Substanzen sind die in den Darm abgeschiedenen eiweisshaltigen Secrete und Eiweisssubstanzen der abgestossenen Epithelien etc. zu betrachten. Neben der langen Verweildauer ist es auch der ausserordentlich hohe Eiweissgehalt des Hungerkothes (F. Müller), welcher die durchaus in die Breite der normalen Menge der Darmfäulnissproducte fallenden Werthe der im Hunger ausgeschiedenen aromatischen Substanzen erklären mag.

Es ist nun auffallend, dass in der Mehrzahl der bisher am hungernden Menschen angestellten Untersuchungen die Fäulnissvorgänge im hungernden Darm kaum rein zur Anschauung kommen. Meist befanden sich während der längsten Dauer des Hungers noch Kothrückstände von der vorausgegangenen Ernährungsperiode im Darm, oder die Werthe, die sich aus der Zersetzung des reinen Hungerkothes herleiten lassen, betrafen nur wenige Tage.

So erfolgte bei Cetti[6]) die erste Stuhlentleerung am 8. Hungertage; sie bestand zum grössten Theil aus Kothrückständen, welche den Nahrungsperioden angehörten. Die zweite Stuhlentleerung bei Cetti erfolgte am ersten Nahrungstage (nach dem 10. Hungertage) und bestand aus reinem Hungerkoth. Zur Beobachtung stehen also nur drei Tage zur Verfügung. Dasselbe gilt für Breithaupt[7]). Succi erhielt in der von Luciani[8]) mitgetheilten Reihe Nährclystiere; der Versuch ist also in dieser Richtung nicht rein.

Bei unserer Versuchsperson wurde am 8. 3. 06 eine Stunde nach der letzten Nahrungsaufnahme der Koth mit Carmin (in Oblaten gegeben) abgegrenzt. 26 Stunden später erfolgte eine sehr reichliche Stuhlentleerung, welche bereits die Carmingrenze enthielt. Der nächste Stuhl, der sonach aus reinem Hungerkothe bestand, wurde am Anfange des 14. Hungertages abgesetzt. Es war somit möglich, die während 14 Tagen entstandenen Fäulniss-Producte zu messen. Wir beschränkten uns dabei auf die Bestimmung der Aetherschwefelsäure und des Indicans. Das Verhalten der Hippursäure ist an anderer Stelle bereits mitgetheilt[9]). Erstere wurde nach Baumann-Salkowski, letzteres nach Wang-Ellinger quantitativ ermittelt. Die folgende Tabelle giebt die erhaltenen Werthe.

---

1) Archiv f. Psych. Bd. 15. S. 784.
2) Charité-Annalen. Bd. 12. S. 325.
3) Virchow's Archiv. Bd. 131. 1. Suppl. S. 174.
4) Wiener klin. Rundschau. 1901. No. 5 u. 6.
5) Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1906. S. 506.
6) F. Müller, Virchow's Archiv. 131. Suppl. S. 10.
7) Ibid. S. 64.
8) Der Hunger. 1890. S. 47.
9) Feigin, Die Hippursäure-Ausscheidung beim hungernden Menschen. Inaug.-Dissertation. Berlin 1906.

Tabelle I.

Datum	Aetherschwefelsäure	Indican	
2. Hungertag	0,125	0,034	Mittel von 3 Tagen
3. "	0,125	0,034	
4. "	0,125	0,034	
5. "	0,140	0,025	Mittel von 3 Tagen
6. "	0.140	0,025	
7. "	0,140	0,025	
8. "	0,153	0,027	Mittel von 2 Tagen
9. "	0,153	0,027	
10. "	0,150	0,028	Mittel von 2 Tagen
11. "	0,150	0,028	
12. "	0,126	0,031	
13. "	0,153	0,020	
14. "	0,103	0,020	
15. "	0,127	0,020	
16. "	—	—	
1. Esstag	0,175	0,032	

Was zunächst das quantitative Verhalten der Aetherschwefelsäuren betrifft, so fallen sie durchaus in die Breite des Normalen. Im Harn des gesunden Menschen findet man bei gewöhnlicher Ernährung etwa 0,12—0,25 g Schwefelsäure. Ihre Menge schwankt auch bei gleichmässiger Ernährung stark. Verglichen mit anderen im Hunger beobachteten Werthen hielten unsere die Mitte. Eine Zusammenstellung kann dies erläutern. Es wurden gefunden:

bei Cetti[1])	1.—6. Tag im Mittel	0,094	gepaarte SO_4H_2
	7.—10. " " "	0,270	" "
" Breithaupt[1])	1.—6. " " "	0,266	" "
" Succi[2])	5.—29. " " "	0,076	" "
" Succi[3])	1.—20. " " "	0,138	" "

Aus allen Beobachtungen geht hervor, dass die Fäulnissprocesse im Hunger recht intensive sind.

Auch aus unserer Beobachtung geht hervor, dass die Intensität der Processe mit der Dauer des Zustandes wächst, und dass diese Erscheinung allein abhängt von der Anwesenheit des Hungerkothes im Darm; denn am 1. und 2. Tage nach der Entleerung des Kothes sinken die Werthe ab.

Auch die Indican-Ausscheidung ist in Uebereinstimmung mit Beobachtungen von E. und O. Freund[4]) und v. Noorden[5]) und im Gegensatz zu den von Tuczek[6]), H. Senator[7]) und F. Müller[8]), die

1) Lehmann, Müller, Munk, Senator und Zuntz, Virchow's Archiv. Bd. 131. 1. Suppl.
2) Luciani, Der Hunger. 1890.
3) E. und O. Freund, Wiener klin. Rundschau. 1906. No. 5 u. 6.
4) Wiener klin. Rundschau. 1901. No. 5 u. 6.
5) Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1906. S. 508.
6) Archiv f. Pathologie. Bd. 15. S. 784.
7) Charité-Annalen. Bd. 12. S. 325.
8) Virchow's Arch. Bd. 131. 1. Suppl.

aus dem Harn der hungernden Menschen das Indican rasch verschwinden sahen, eine recht hohe. Doch zeigt auch in unserem Falle die Indicanausscheidung die Tendenz zum Sinken. Die Differenz der einzelnen Beobachtungen mag zum Theil darin liegen, dass die Art der gebildeten Fäulnissproducte abhängig ist von der specifischen Darmflora, zum Theil mögen individuelle Verhältnisse, welche für die Oxydation dieser Substanzen maassgebend sind, im Spiele sein. Man findet auch sonst bei verschiedenen gesunden und kranken Individuen differente Werthe. Als Beleg führen wir einige Zahlen an, die Baumstark[1]) früher mitgetheilt hat.

Tabelle II.

Normal	0,007
„	0,005
Obstipation	0,005
Diarrhoen	0,002
Achyl. gastr.	0,026
„ „	0,011
„ „	0,021
„ „	0,024
Hyperchlorh.	0,017
Peritonitis	0,021
Perniciöse Anämie	0,016 (0,007 Fleischdiät.)
Chlorose	0,010 (0,015)

Das Verhalten der Indican-Ausscheidung ist auch nach der Richtung bemerkenswerth, dass nach der am 14. Hungertage erfolgten Stuhlentleerung die Werthe auf Null absinken. Das kann als eine weitere Stütze für die Beweisführung gelten, dass allein das im Darm gebildete Indol die Quelle des Harnindicans ist (F. Müller), und spricht gegen die oft widerlegte, von Zeit zu Zeit aber immer wieder auftauchende Ansicht [Rosenbach[2]), Blumenthal[3]) und seine Schüler], dass auch im Hunger zerfallenes Körpereiweiss dafür verantwortlich zu machen sei.

1) Archiv f. Verdauungskrankh. 1903.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1899. No. 22 u. 23.

3) Engelmann's Archiv. 1902. S. 347. — Charité-Annalen. Bd. 27. S. 46.

LIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität Prag.

Die Ableitung auf den Darm im Lichte moderner pathologischer Vorstellungen.

Von

Prof. Dr. **Josef Langer** (Graz).

I.

Dem spontanen Auftreten von Diarrhöen bei einer Reihe von Erkrankungen pflegten unsere ärztlichen Vorfahren die Bedeutung eines sehr heilsamen Vorganges beizulegen, und es wäre als ein Kunstfehler aufgefasst worden, wenn der Arzt sein Handeln gegen solche Ableitungen gerichtet hätte.

Es nimmt deshalb auch wenig Wunder, dass unter den therapeutischen und speciell antiphlogistischen Maassnahmen der Anwendung der Abführmittel eine hervorragende Rolle zugesprochen wurde, ja vielfach heutzutage noch zugesprochen wird. Die Wirkung der Abführmittel fasst Köhler folgendermaassen zusammen: sie evacuiren angesammelte Kothmassen, sie entfernen Parasiten und schaffen Gifte aus dem Magendarminnern, sie rufen eine Wasserarmuth des Blutes hervor und nöthigen Letzteres zur Aufnahme von Flüssigkeit bei Ergüssen verschiedenster Art; durch ihren Reiz auf den Darm bedingen sie einen stärkeren Blutgehalt desselben und leiten dadurch wohlthätig entlastend von anderen entzündeten Organen ab; bei längerer Anwendung regen die Abführmittel die retrograde Stoffmetamorphose an und schaffen Deficite im Haushalte des Organismus; sie wirken auf die Excretion der Galle und vermehren die Diurese.

Wegen ihrer völligen Reizlosigkeit sind speciell im Fieber und zu längerem Gebrauche die salinischen Abführmittel sehr empfehlenswerth. Da ich bei meinen Versuchen nur Mittelsalzlösungen und zwar nur Glaubersalzlösungen in Verwendung zog, will ich in Kürze die Arbeiten erwähnen, die auf experimentellem Wege die Wirkungsweise der Mittelsalze zu klären suchten.

Liebig, Poisseuille verlegten (1828) das Hauptgewicht auf das Stattfinden von endo- und exosmotischen Vorgängen; stärkere Salzlösungen im Darmlumen ziehen Flüssigkeit aus dem Blute in das

Darminnere, stärkere Salzlösungen intravenös applicirt entziehen dem Darminhalte Wasser und bewirken so eine Eintrocknung des Darminhaltes. Nach Aubert (1852) beruht die Hauptwirkung der Mittelsalze auf einer Reizung der Darmwandungen, die eine gesteigerte Peristaltik herbeiführt.

Buchheim und Wagner (1854) erblicken die Ursache der Abführwirkung in einer schweren Resorbirbarkeit der Mittelsalzlösung und einer gesteigerten Peristaltik.

Beim Studium unterbundener, mit Mittelsalzlösungen gefüllter Darmschlingen fand eine Reihe von Untersuchern (Voit und Bauer, Moreau, Lauder, Brunton, Brieger) eine mächtige Vermehrung des flüssigen Darminhaltes, welcher nach Hay nicht ein Transsudat, sondern ein Secret der Darmschleimhaut ist.

Obzwar bei Mensch und Thier das Blut nach dem Einnehmen von Glaubersalz reicher an rothen Blutkörperchen wird, so ist dies doch nicht eine Folge der vermehrten Darmsecretion, sondern der verminderten Resorption im Darmkanale, indem das durch die Haut, Lungen und Nieren ausgeschiedene Wasser nicht mehr ersetzt wird.

Leubuscher (1886) vermochte einen auf die Resorption hinderlich wirkenden Einfluss der Mittelsalzlösungen nicht nachzuweisen; bei ihrer Anwendung wird immer Flüssigkeit in den Darm abgeschieden.

Nach Hamburger (1892) beruht die abführende Wirkung der Mittelsalze in einer Verflüssigung des Darminhaltes durch die gesteigerte Secretion von Magen-, Darm-, vielleicht auch Pankreassaft, in einer verminderten Resorption und in einer gesteigerten Peristaltik.

Tusoni und Marfori (1895) fanden bei Anwendung von Glauber- und Bittersalzlösungen eine gesteigerte Schleimsecretion; diese vermehrte Schleimmenge, eine Folge der Reizung der Schleimdrüsen, soll der Aufsaugung der Salzlösung hinderlich sein. Diese Autoren wiesen ferner starke Mitose in den Drüsenzellen, Auswanderung von Leukocyten und Abstossung von Darmepithelien bei Anwendung von Mittelsalzen nach.

Schmiedeberg räumt die Möglichkeit eines Ergusses von Flüssigkeit in den Darm bei hydropischen Zuständen des Blutes und der Gewebe nach Anwendung concentrirterer Salzlösungen (Glauber- und Bittersalz) ein. „Dagegen darf man wohl mit Gewissheit annehmen, dass unter gewöhnlichen Verhältnissen bei der Anwendung verdünnter Lösungen z. B. in Form der Bitterwässer die flüssigen Stuhlentleerungen lediglich dadurch zu Stande kommen, dass das Wasser im Darminnern zurückgehalten wird“.

Nach Mac Callum endlich beruht die Abführwirkung der Mittelsalze auf einer Steigerung der Peristaltik und einer vermehrten Flüssigkeitsabgabe durch die Darmwand. Calcium- und Magnesiumchlorid hemmt Beides. Diese hemmende Wirkung ist eine locale, unabhängig von der Circulation und dem Centralnervensystem, da sie sich auch in abgebundenen Darmschlingen geltend macht.

Die Thatsache steht fest, dass in einer unterbundenen Darmschlinge eingespritzte Glaubersalzlösung innerhalb weniger Stunden auf das Mehrfache ihres ursprünglichen Volumens vermehrt und dementsprechend in ihrer Concentration verdünnt wird; es muss also Flüssigkeit in das Darminnere geleitet werden, mag es sich nun um eine Transsudation oder aber um eine Hypersecretion handeln.

Da das Darmepithel dieselben Zellen aufweist, wie die Darmdrüsen, die eine einfache Einstülpung derselben darstellen, räumt man beiden auch ähnliche Funktionen ein (Herrmann).

„Der gesammte Verdauungskanal", sagt E. Rost, „vom Mund bis zum After, kann gewissermaassen als eine langgestreckte Ausscheidungsdrüse angesehen werden; sein Inhalt besteht demnach nicht nur aus Nahrungsschlacken; der auf Ausscheidung durch den Darm, Abstossung von Epithelien u. s. w. beruhende Stickstoff beträgt nach Rubner durchschnittlich 1 g pro Tag. Abgebundene, im übrigen aber in der Leibeshöhle belassene, intacte, vorher leergespülte Darmschlingen füllen sich, wie L. Herrmann angiebt, mit einem Inhalte, der ausser Schleim, Eiweiss, Phosphorsäure, Kalk- und Eisensalze enthält."

Rost führt weiter unter Literaturangabe die Stoffe an, deren Uebergang in das Darminnere festgestellt werden konnte; wir finden als solche Eisen, Blei, Kupfer, Quecksilber, Wismuth, Lithiumchlorid, Borax, Calcium verzeichnet; wir lesen weiter, dass gegen den Magendarmcanal Calcium, Morphium, Coffein, Salicylsäure, Antipyrin, Chloralhydrat, Schlangengift, Bakterienkeime — allerdings in sehr geringen Mengen — ausgeschieden werden.

II.

Unter der Vorstellung, dass in den Darm gebrachte Mittelsalzlösungen einen Flüssigkeitsstrom in das Darmlumen veranlassen und die Darmsecretion steigern, stellten wir uns die Frage: gelangen bei diesen Vorgängen körperfremde, in's Blut gebrachte Stoffe überhaupt in vermehrter Menge gegen den Darm zur Ausscheidung?

Unsere Versuchsanordnung war folgende:

In Chloralhydratnarkose wurde meist bei Kaninchen nach Reinigung der Haut durch einen kurzen Bauchschnitt im linken Hypochondrium eine Dünndarmschlinge hervorgezogen und durch zarten Druck mit feuchten Fingern ihr Inhalt verstrichen. Nach der Unterbindung des einen Endes der so entleerten Darmpartie mit einem dicken Wollfaden erfolgte am anderen Ende durch eine mit glühendem Drahte gesetzte Oeffnung die Injection der meist 10 pCt., selten 20 pCt. starken Glaubersalzlösung. Die Länge der unterbundenen Darmpartie betrug 30—50 cm, die Menge der injicirten Glaubersalzlösung war 5—10 ccm. Nach der Injection erfolgte die Unterbindung am anderen Ende. Von einer vorhergehenden Ausspülung der Darmschlinge mit physiologischer Kochsalzlösung stand ich ab, da sich bei einzelnen solchen Spülungen gelegentlich kleinste Blutbeimengungen nachweisen liessen.

Nach Rücklagerung der Darmschlinge ins Abdomen und Verschluss der Bauchwunde erfolgte die intravenöse Zufuhr der gewählten Substanzen,

gelöst in physiologischer Kochsalzlösung. Meist 5—7 Stunden später wurden die Thiere durch Verbluten getödtet; im unterbundenen Darmstücke fand sich eine das 3—6 fache der injicirten Mittelsalzlösung betragende blutfreie Flüssigkeit, die nun centrifugirt und weiter untersucht wurde.

Der Umstand, dass viele ins Blut gebrachte Stoffe sehr bald aus diesem verschwinden, veranlasste diese Versuchsanordnung, bei welcher der Höhepunkt der Wirkung der Mittelsalzlösung mit dem Kreisen der körperfremden, intravenös beigebrachten Substanz zusammenfiel.

Ich führte folgende Versuche durch:

1. Ferrocyannatrium (2 Fälle).

Den 1500 und 1600 g schweren Kaninchen werden nach der Glaubersalzapplication 20 ccm einer 1 proc. Lösung von Ferrocyannatrium in physiologischer Kochsalzlösung intravenös injicirt.

Der 7 Stunden später entnommene Darminhalt giebt ebenso wenig wie das (gekochte) Blut die Berlinerblaureaction, die in dem der Harnblase entnommenen Urine sehr stark positiv ausfällt.

2. Carbolsäure (1 Fall).

Ein 1450 g schweres Kaninchen erhält Sulfat in den Darm und darauf subcutan 10 ccm der 3 proc. Carbolsäurelösung. Tödtung nach $6^1/_2$ Stunden. Das Destillat des Darminhaltes ergiebt keine Rothfärbung mit dem Millon'schen Reagens; ebenso negativ fällt die Untersuchung des Destillates von 2 g abgeschabter Darmmucosa und des Blutes aus, während der Harnblaseninhalt mit Eisenchloridlösung starke Violettfärbung zeigt.

3. Antipyrin.

Ein 1400 g schweres Kaninchen erhält Sulfat in den Darm und 0,5 g Antipyrin in 50 ccm phys. Kochsalzlösung intravenös. Tödtung nach $5^1/_2$ Stunden. Der vorgefundene Darminhalt wird mit Chloroform ausgeschüttelt und letzteres verdunstet. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, filtrirt. Nach Zusetzen verdünnter Eisenchloridlösung zeigt sich schöne Rothfärbung. Es wird ausserdem eine grössere, nicht unterbunden gewesene Strecke Dünndarm mit destillirtem Wasser durchspült; in diesem liess sich kein Antipyrin nachweisen.

4. Curarin.

Wir wählten dieses Alkaloid, weil der Frosch schon auf kleinste Mengen (0,00000028 g pro 1 g Körpergewicht) in charakteristischer Weise reagirt (Böhm).

Ein 1450 g schweres Kaninchen erhält nach Sulfatzufuhr langsamst 0,0022 g Curarini sulfurici in 30 ccm phys. Kochsalzlösung intravenös injicirt. Nach 5stündiger, mittelst Motor unterhaltener, künstlicher Athmung wird das Thier getödtet. Der 50 ccm betragende Darminhalt wird mit Essigsäure angesäuert, auf 8 ccm eingeengt, mit Alkohol extrahirt, der Alkohol verdunstet.

Die wässerige Lösung des Alkoholrückstandes rief, einem Frosche injicirt, eine deutliche Parese der Extremitäten hervor; doch verschwand dieselbe in wenigen Stunden und das Thier erholte sich vollkommen.

Das in gleicher Weise bereitete alkoholische Extract einer 3,27 g schweren abgeschabten Schleimhautmenge eines unterbundenen, sowie einer 1,45 g schweren eines nicht unterbundenen Dünndarmstückes rief beim Frosche keine Wirkung hervor.

5. Collargol Credé.

Nach Sulfatzufuhr in den Darm injicirte ich dem 2300 g schweren Kaninchen 0,05 g colloidales Silber in 50 ccm phys. Kochsalzlösung. Tödtung nach $5^1/_2$ Stun-

den. Der gesammte Darminhalt der unterbundenen Schlinge, der auffallend stark schleimig ist, wird eingedampft und sodann mit Natroncarbonat und Kalinitrat geschmolzen. In der Lösung der Schmelze liess sich kein Silber nachweisen.

6. Hühnereiweiss.

Ich arbeitete bei allen folgenden biologischen Eiweissnachweisen in gleicher Weise: Sowohl der Darminhalt wie das Immunserum wurden jedesmal vor ihrer Vereinigung centrifugirt; die Mischung erfolgte in Centrifugenröhrchen, die sich nach unten so verjüngen, dass sie in ein 6—8 cm langes und 2 mm im Durchmesser haltendes Röhrchen auslaufen. Nach Toluolzusatz Verweilen der mit Kork verschlossenen Röhrchen im Brutofen bei 37° C. durch 5 Stunden, hierauf Centrifugiren der einzelnen Röhrchen durch je 5 Minuten. Dieses mehrstündige Verweilen im Brutofen genügt wohl immer, um die Präcipitatbildung auszulösen, doch empfiehlt es sich, nach weiteren 24 Stunden noch einmal zu centrifugiren, wobei sich meist wieder ein kleines Präcipitat abscheidet. Erwähnt sei noch, dass der Titer meines Kaninchenhühnereiweissimmunserums 1 : 3500 betrug.

a) Das 1460 g schwere Kaninchen erhält Sulfat in den Darm und sofort intravenös 5 ccm (= $^1/_{300}$ des Körpergewichtes) genuines geschlagenes Hühnereiweiss; es wird nach 6 Stunden getödtet. Der Darminhalt wird sorgfältigst centrifugirt; die klare Lösung ergiebt mit K. H. E. I Serum ana $^1/_2$ ccm gemischt nach 5 stündigem Stehen im Brutofen beim Centrifugiren einen 2 mm hohen Niederschlag.

b) Ein 1900 g schweres Kaninchen erhält nach Sulfatzufuhr intravenös 5 ccm (= $^1/_{380}$ d. Körpergew.) genuines Hühnereiweiss. Der nach 7 Stunden entnommene Inhalt der Darmschlinge ergiebt mit K. H. E. I. S. ein 2 mm hohes Präcipitatsäulchen.

c) Einem Kätzchen, 260 g schwer, 26 Tage alt, werden 3 ccm (= $^1/_{86}$ d. Körpergew.) genuines Hühnereiweiss injicirt; hierauf per os Zufuhr von 10 ccm einer 20 proc. Glaubersalzlösung mittelst Magensonde; es erfolgen reichliche Entleerungen. Nach $6^3/_4$ Stunden Tödtung des Thieres.

Es ergab der Mageninhalt . . 1 mm
„ obere Darminhalt 3 „
„ untere „ 3 „
die Galle . . . . 2 „
} Niederschlag mit K. H. E. I. S.

Die Wiederholung dieses Versuchs mit einem 2. Kätzchen desselben Wurfes ergab dasselbe Resultat. Ich will noch einige weitere Controlversuche anführen.

Ein Kätzchen erhielt intravenös $^1/_{100}$ seines Körpergewichts von genuinem Hühnereiweiss, jedoch kein Glaubersalz; nach 6 Stunden Tödtung. Der vorgefundene Inhalt des Magens und des unteren Dünndarmes ergab mit dem obigen Immunserum keinen Niederschlag, der obere Dünndarminhalt aber ein dünnes Präcipitatscheibchen.

Ein anderes Kätzchen erhielt nur Glaubersalz, aber kein Hühnereiweis; es ergab weder der Magen- noch der Darminhalt mit dem Immunserum irgend einen Niederschlag; ebenso wenig ergaben die 5—20 proc. Lösungen des Glaubersalzes mit dem K. H. E. I. S. einen Niederschlag.

Diese positiven Ergebnisse mit dem Hühnereiweiss veranlassten zu weiteren Versuchen mit bakteriellen Toxinen, denen man Eiweisscharakter zuspricht.

Dabei musste allerdings folgenden Erwägungen Raum gegeben werden.

Nadina Sieber und Schoumoff Simonovski haben festgestellt, dass Erepsin und Darmsaft die 40—50 fache, oft auch nur die 20—30 fache tödtliche Dose des Diphtherietoxins, dagegen nur die 1—2—3 fache tödtliche Dosis des Tetanustoxins zerstören.

Dieses Moment musste, wie die weitere Thatsache, dass selbst grössere Dosen solch bakterieller Giftstoffe in verhältnissmässig kurzer Zeit aus dem Blute verschwinden, zur Anwendung enorm grosser Toxinmengèn in meinen Versuchen veranlassen. Von einem, von der Höchster Fabrik in zu Dank verpflichtender Weise überlassenen, flüssigen

7. Diphtherietoxin

erhält ein 1920 g schweres Kaninchen intravenös 4 ccm in 30 ccm physiol. Kochsalzlösung; nach 6 Stunden Tödtung des Thieres. Der Inhalt der mit Glaubersalz beschickten Darmschlinge wird centrifugirt und in 2 Portionen getheilt, 2 sehr jungen Kaninchen injicirt.

Kaninchen α, 470 g schwer, erhält subcutan 15 ccm des Darminhaltes. Exitus nach 38 Stunden. Ausser Oedem an der Injectionsstelle findet sich kein für Diphtherietoxin sprechender Befund.

Kaninchen β, 410 g schwer, erhält subcutan 15 ccm Darminhalt, mit dem 4 ccm Diphtherieantitoxinserum (1000 A. E.) innigst gemischt worden waren; das Thier verendet nach 6 Tagen; weder Oedem an der Injectionsstelle noch sonst ein für Diphtherietoxinwirkung sprechender Befund.

2. Kaninchen, 2850 g schwer, erhält 6 ccm obigen Diphtherietoxins in 44 ccm phys. Kochsalzlösung; Tödtung nach 5 Stunden; die unterbundene, 80 cm lange mit Sulfat beschickte Darmschlinge enthält 75 ccm Inhalt, der centrifugirt wieder Kaninchen injicirt wird.

Kaninchen α', 1300 g schwer, erhält 36 ccm des Darminhaltes, magert innerhalb 2 Tage um 250 g ab und verendet am 3. Tage.

Kaninchen β', 1400 g schwer, erhält 36 ccm Darminhalt mit Zusatz von 1000 A. E. enthaltendem Diphtherieheilserum. Das Thier verendet am 9. Tage.
Die Section beider Thiere ergab, abgesehen von geringem Oedem an der Injectionsstelle beim ersten Kaninchen keinen als Diphtherietoxinwirkung deutbaren Befund.

3. Kaninchen, 2600 g schwer, erhält 10 ccm Diphtherietoxin mit 40 ccm phys. Salzlösung und befindet sich bereits innerhalb 5 Stunden in einem sehr elenden

Thier und sein Gewicht	Menge des injicirten Darminhaltes	Verlauf	Tod nach Tagen	Makroskopischer Sectionsbefund
Kaninchen a 455 g	4 ccm	Am 3. Tage traurig	6	Oedem an der Injectionsstelle
Kaninchen b 390 g	8 ccm	Am 2. Tage traurig	5	do.
Kaninchen c 385 g	15 ccm	Am 2. Tage traurig, kühl	3	do.
Kaninchen d 440 g	10 ccm + 250 A. E. Heilserum	Am 4. Tage traurig, kühl	5	Negativer Befund
Kaninchen e 420 g	10 ccm + 500 A. E. Heilserum	do.	5	do.

Zustande. Der in der Darmschlinge vorgefundene Inhalt wird centrifugirt und in mehreren Portionen theils als solcher, theils gemischt mit Diphtherieheilserum an 5 jungen Kaninchen injicirt. Die erhaltenen Resultate finden sich in vorstehender Tabelle verzeichnet.

Den Uebertritt von Diphtherietoxin in die mit Sulfat beschickte Darmschlinge erschlossen wir aus der Verzögerung des Todes der mit Darminhalt und Heilserum injicirten Kaninchen.

Dies traf in den ersten beiden Kaninchenversuchen auffällig ein, weniger im dritten, aber es ist denkbar, dass hier die Menge des zugesetzten Serums eben nicht genügend war, um eine grössere Menge übergetretenen Toxins auszuschalten.

Veränderungen an der Leber, in den Nebennieren konnten wir makroskopisch nicht constatiren. Die von Heller beobachtete Infiltration als örtliche Reaction auf kleinste Mengen injicirten Diphtheriegiftes konnte bei unseren Versuchen nicht in Betracht kommen, weil ja hier immer eine Mitinjection von Darmbakterien und ihren Producten, ferner von Darmfermenten stattfand, wodurch örtliches Infiltrat und Oedembildung veranlasst werden konnten.

Zu negativen Ergebnissen führten meine Versuche mit

8. dem Tetanustoxin.

Ich arbeitete mit einem Präparate, welches mir College Dr. Zupnik als Ammonsulfatfällung eines Kulturfiltrates freundlichst überliess; die Dosis letalis pro 15 g Maus betrug 0,0000006 g.

Ein Kaninchen von 1400 g Gewicht erhält 0,01 g Tetanustoxin in 25 ccm physiologischer Kochsalzlösung; Tödtung nach 6 Stunden. Der Inhalt der mit Sulfat beschickten Darmschlinge wird theils als solcher injicirt, theils werden Lösungen des unter Toluolzusatz eingetrockneten Darminhaltes verwendet.

2 weisse Mäuse erhalten je 1 ccm des Darminhaltes; binnen 10 Tagen keine Reaction.
2 " " " " 2 " " " " 10 " " "

1 Maus erhält Trockenrückstand von 5 ccm Darminhalt in 1 ccm Kochsalzlösung gelöst; binnen 9 Tagen keine Reaction.

1 Maus erhält Trockenrückstand von 10 ccm Darminhalt in 1 ccm Kochsalzlösung gelöst; binnen 9 Tagen keine Reaction.

Bei einem weiteren Versuche erhielt das 1650 g schwere Kaninchen 0,03 g Tetanustoxin intravenös injicirt.

Die vollständig analog durchgeführten Injectionen des Darminhalts an Mäusen ergaben bei keinem der Versuchsthiere trotz 10tägiger Beobachtungsdauer Tetanus.

Als Ergebnisse der Versuchsreihe liess sich feststellen:

1. Die Injection von Glaubersalz in eine Darmschlinge bewirkte in allen Fällen eine Flüssigkeitsausscheidung in dieselbe; sie betrug meist das 3—6fache der injicirten Glaubersalzlösung.

2. Bei dieser Flüssigkeitsströmung gegen das Darmlumen treten manche ins Blut eingeführte und in ihm kreisende Stoffe überhaupt nicht in den Darminhalt über; hierher gehören: das Ferrocyannatrium, die Carbolsäure, das Argentum colloidale und

das Tetanustoxin; andere Stoffe hingegen, wie das Antipyrin, Curarin, Diphtherietoxin und das genuine Hühnereiweiss waren wohl im Darminhalte der mit Sulfat beschickten Darmschlinge nachweisbar, doch war der Uebergang mit Rücksicht auf die immerhin beträchtlich zu nennende Menge der intravenös beigebrachten Substanz stets ein ganz minimaler.

3. Mit Rücksicht darauf können wir den Mittelsalzen nicht gut eine Rolle in dem Sinne einräumen, dass sie eine Entgiftung des Organismus durch eine auffällige Steigerung der Giftausscheidung und Giftabfuhr gegen das Darminnere bewirken.

4. Ist der Flüssigkeitserguss in mit Glaubersalz beschickten Darmschlingen der Ausdruck und die Folge einer gesteigerten Thätigkeit der Darmepithelien, dann müssen wir wohl annehmen, dass diese Zellen sowohl bei der Aufnahme von Stoffen aus dem Darminnern wie auch bei der Abgabe gegen das Darminnere eine elective Thätigkeit entfalten, auf welche Mittelsalzlösungen wohl einen stimulirenden, aber doch keinen umstimmenden Einfluss auszuüben vermögen.

III.

Dem beim Beginne gewisser Infectionskrankheiten, so z. B. ganz besonders des Scharlachs, auftretenden Erbrechen pflegt man ziemlich allgemein eine Bedeutung in dem Sinne beizulegen, dass auf diesem Wege — meist ist das Erbrechen auch ein recht voluminöses — specifische Krankheitstoxine zur Ausscheidung gelangen.

Unsere Beobachtung, dass der Mageninhalt eines mit Hühnereiweiss intravenös injicirten Kätzchens ein Präcipitat mit K.H.E.I.-Serum ergeben hatte, veranlasste einige Versuche mit Brechmitteln, deren Darreichung als ableitende Medication einstens allgemein gebräuchlich war; es lag uns daran, festzustellen, ob durch Brechmittel eine Steigerung der Eiweissausscheidung gegen den Magen hin stattfindet.

Ein 8100 g schwerer Hund erhält intravenös 60 ccm (= $^1/_{135}$ seines Körpergewichts) Hühnereiweiss; nach $^1/_2$ Stunde Blutentnahme. Das Serum ergiebt mit K.H.E.I.S. ein Präcipitatsäulchen von 6 mm Höhe.

Um 10 Uhr 40 Min. intravenöse Injection von 0,0005 g Apomorphin;
„ 10 „ 53 „ „ „ „ 0,0005 g „
„ 10 „ 56 „ „ „ „ 0,0005 g „ .

Eintritt von Kau- und Schluckbewegungen, Speichelfluss, Erbrechen.

Das Erbrochene wird durch Watte filtrirt und sodann centrifugirt; das Centrifugat reagirt sauer und wird theils nativ, theils nach Neutralisation mit Natrium carbonat und Filtration des entstandenen geringen Syntoninniederschlages zu gleichen Theilen ($^1/_2$ ccm) mit K.H.E.I.S. vermischt.

Das sauer belassene Erbrochene ergab keinen Niederschlag, das neutralisirte ein minimalstes Scheibchen.

Nach 20 Minuten erfolgt nach neuerlicher Apomorphinzufuhr wieder Erbrechen.

Das Erbrochene reagirte sauer und ergab mit K.H.E.I.S. einen Niederschlag von 2 mm Höhe.

Das nach einer bezw. zwei Stunden später noch gewonnene Erbrochene reagirte alkalisch und ergab kein Präcipitat mit dem Immunserum.

Bei einem 2. Hunde mit 8750 g Körpergewicht wurde vor der Eiweissinjection Erbrechen durch Apomorphin herbeigeführt; es reagirte sauer, war schwach gelblich gefärbt und ergab mit dem K.H.E.I.S. keinen Niederschlag.

Das nach der intravenösen Zufuhr von Hühnereiweiss ($^1/_{130}$ seines Körpergewichts) durch Apomorphin gewonnene Erbrochene ist stark gallig gefärbt und reagirte alkalisch; es ergiebt mit dem Immunserum kein Präcipitat.

Das nach weiteren 2 bezw. 3 Stunden gewonnene Erbrochene ist stärker gallig gefärbt, reagirt alkalisch und ergiebt einen Niederschlag von 2 und 3 mm Höhe.

Es bestehen gewisse Bedenken, ob die bei diesen Versuchen erhaltenen Niederschläge immer specifische Präcipitate waren; der Mangel an Thiermaterial verhinderte derzeit eine eingehendere Untersuchung. Nichtsdestoweniger geht doch aus diesen Versuchen hervor, dass eine nennenswerthe Abscheidung eines kreisenden, körperfremden Eiweisses gegen das Magenlumen durch Brechmittel nicht stattzufinden scheint, ja ich glaube sogar, dass der positive Nachweis dieses Eiweisses im Mageninhalte erst durch den Zufluss von Galle bezw. Duodenalinhalt bedingt wird, worauf ich sogleich zu sprechen kommen werde.

Die obige doctrinäre Vorstellung von der besonderen Zweckmässigkeit des ableitenden Erbrechens im Beginne von Infectionskrankheiten wird dadurch wesentlich erschüttert, und es dürfte wohl richtiger sein, dieses Erbrechen als Symptom der fortschreitenden Vergiftung aufzufassen, das seinen Grund in einer centralen Reizung hat.

Angeführt sei hier noch, dass der sowohl bei den Brechversuchen wie auch sonst nach Hühnereiweisszufuhr öfters gesammelte Mundspeichel niemals auch nur eine Spur eines Niederschlages mit dem K.H.E.I.-Serum gab.

IV.

Die Galle eines mit Hühnereiweiss injicirten Kaninchens gab mit dem homologen Immunserum einen Niederschlag.

Nach Feststellung der Thatsache, dass normale Kaninchen- und Hundegalle mit dem K.H.E.I.S. keine Niederschläge giebt, — auch die Galle wurde wie das Serum centrifugirt —, deuteten wir diesen Befund dahin, dass bei parenteraler Zufuhr körperfremden Eiweisses ein Theil desselben in die Galle ausgeschieden werde.

Bei 4 diesbezüglichen Versuchen wurde die Galle durch Einbinden einer Canüle in den Ductus choledochus nach Unterbindung des Ductus cysticus gewonnen.

1. Ein 9500 g schwerer Hund erhält $^1/_{100}$ seines Körpergewichts Hühnereiweiss intravenös; das nach 24 Stunden entnommene Blut bezw. Blutserum giebt mit

K.H.E.I.S. ana $^1/_2$ ccm vereinigt einen Niederschlag von 16 mm Höhe, die zur gleichen Zeit entnommene Galle einen solchen von 4 mm Höhe.

Das Thier erhält sodann um 12 Uhr per os 120 ccm einer 20 proc. Natronsulfatlösung; es erfolgen im Verlaufe der nächsten Stunden mehrere dünnflüssige Entleerungen.

Die von $^1/_2$1—1 Uhr gesammelte Galle giebt mit dem Immunserum einen Niederschlag von 1 mm Höhe, während die in weiteren Perioden von je $^1/_2$ Stunde bis 6 Uhr Abends gesammelte Galle nurmehr ein zartes Scheibchen ergiebt.

2. Ein 10200 g schwerer Hund erhält 100 ccm Hühnereiweiss intravenös; sein Blut, nach 24 Stunden entnommen, giebt mit dem Immunserum 10 mm Niederschlag, die gleichzeitig entnommene Galle dagegen 2 mm Niederschlag. Um $^1/_4$1 Uhr injicirte ich dem Thiere 100 ccm einer 20 proc. Glaubersalzlösung direct in den Dünndarm.

Die von 1—2 Uhr gesammelte Galle ergiebt mit d. K.H.E.I.S. 2 mm Niederschlag.
" " 2—4 " " " " " " " ein Scheibchen.
" " 4—5 " " " " " " " keinen Niederschlag.
" " 5—6 " " " " " " " " "

Tödtung des Thieres. Das unverdünnte Blutserum liefert noch ein Präcipitatsäulchen von 4 mm Höhe.

3. Ein 4360 g schwerer Hund liefert eine Galle, die mit K.H.E.I.S. keinen Niederschlag giebt; intravenöse Zufuhr von 30 ccm (= $^1/_{145}$ des Körpergewichts) Hühnereiweiss innerhalb einer halben Stunde.

Die während der Eiweissinjection ($^3/_4$1—$^1/_4$2 Uhr) gesammelte Galle giebt mit dem Immunserum kein Präcipitat.

Die von $^1/_4$2—$^3/_4$2 Uhr gesammelte Galle ergiebt 6 mm Niederschlag.

Per os Zufuhr von 50 ccm 20 proc. Glaubersalzlösung.
Galle von $^3/_4$2—$^1/_4$3 Uhr giebt 8 mm Niederschlag.
" " $^3/_4$3—$^1/_4$4 " " 8 mm "
Per os Zufuhr von 50 ccm 20 proc. Glaubersalzlösung.
Galle von $^1/_4$4—$^3/_4$4 Uhr giebt 8 mm Niederschlag.
" " $^3/_4$5—$^1/_4$6 " " 13 mm "
" " $^1/_4$6—$^3/_4$6 " " 15 mm "
Per os Zufuhr von 50 ccm 20 proc. Glaubersalzlösung.
Galle von $^1/_2$7—$^1/_4$8 Uhr giebt 20 mm Niederschlag.

Eine abführende Wirkung trat nicht ein; der Magen des getödteten Thieres enthielt über 160 ccm einer schleimigen Flüssigkeit, der Dünndarm war nahezu leer.

4. Ein 11000 g schwerer Hund erhält intravenös 40 ccm (= $^1/_{275}$ des Körpergewichts) Hühnereiweiss.

Das nach 21 Stunden entnommene Blutserum giebt mit dem K.H.E.I.S. keinen Niederschlag, ebenso auch nicht die gleichzeitig entnommene Galle.

Die Injection von 100 ccm 20 proc. Glaubersalzlösung in den Dünndarm ruft mehrere dünnflüssige Entleerungen hervor; in der während einer 5stündigen Beobachtungsdauer in halbstündigen Pausen gesammelten Galle trat niemals eine Präcipität durch Zusatz von Immunserum auf.

Aus diesen Versuchsergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

a) Bei intravenöser Zufuhr körperfremden Eiweisses tritt dieses theilweise in die Galle über und lässt sich durch die biologische Reaction nachweisen.

b) Der Uebertritt in die Galle erfolgt erst $^1/_2$—1 Stunde nach Beginn der Injection; 20—24 Stunden nach dieser bietet das Blutserum einen 4—5 mal stärkeren Gehalt an körperfremdem Eiweiss, als die Galle; die um diese Zeit mit Erfolg einer Abführwirkung gereichte Glaubersalzlösung scheint den Gehalt des Blutes und der Galle an körperfremdem Eiweiss herabzusetzen.

c) Verschwindet das Hühnereiweiss aus dem Blute, so lässt sich dasselbe auch nicht mehr in der Galle nachweisen.

Ob der Uebertritt eines körperfremden Eiweisses in die Galle an das Circuliren einer bestimmten Minimalmenge desselben gebunden ist, darüber werden erst weitere Versuche mit Gallenfistelhunden Aufklärung erbringen können.

Der Nachweis vom Uebergange intravenös injicirten Hühnereiweisses in die Galle ist noch in folgender Beziehung beachtenswerth:

Aus dem Vorfinden oder Nichtvorfinden eines subcutan oder intravenös zugeführten körperfremden Eiweisses im Harne schloss man auf seine Assimilirbarkeit; als direct nicht assimilirbar führt Neumeister unter Angabe der vorliegenden Literatur das genuine Hühnereiweiss, das Casein, den Blutfarbstoff und das Glutin an.

Neben der Ausscheidung durch die Nieren kommt aber, wie aus meinen obigen Versuchen hervorgeht, in nicht zu unterschätzender Grösse auch noch die durch die Leber in Betracht.

Soweit ich mich in der Literatur orientiren konnte, haben erst zwei Autoren den Uebergang parenteral einverleibter Eiweisskörper in die Galle experimentell studirt.

R. Stern wies bei Kaninchen intravenös in der Menge von 0,02 g pro Kilo Thiergewicht injicirtes Hämoglobin ca. 3 Stunden nach der Injection in der Galle nach.

Gürber und Hallauer injicirten Kaninchen Lösungen von Casein und fanden dasselbe bereits $^1/_2$ Stunde später in der Galle, ausfällbar durch Lab unter Calciumchloridzusatz. Die Ausscheidung mit der Galle ist eine ziemlich reichliche; dabei erfährt das Casein auf seinem Wege durch die Leber folgende Veränderungen: der Phosphorgehalt ist vermindert, auch wird es durch Essigsäure schwerer ausfällbar; das durch den Harn ausgeschiedene Casein bietet diese Veränderungen nicht.

„Wir haben zwar", schreiben die Autoren, „durch Harn und Galle schätzungsweise nur etwa $^1/_3$ des injicirten Caseins wiedergefunden; es erscheint uns aber fast zweifellos, dass bei längerer Versuchsdauer alles Casein in den beiden Ausscheidungen wiedergefunden worden wäre, zumal die Versuchsthiere gerade zur Zeit der stärksten Ausscheidung eingegangen sind."

Diese Annahme der Autoren geht wohl zu weit, denn würden parenteral einverleibte, körperfremde, direct nicht assimilirbare Eiweissstoffe vollständig wieder ausgeschieden, dann wäre es nicht leicht denkbar, dass es zur Bildung von Antikörpern, besonders aber zur Bildung von specifischen Präcipitinen käme; hierzu sind nach Hamburger allerdings bereits recht minimale Mengen artfremden Eiweisses genügend. Es

ist ja naheliegend, anzunehmen, dass bezüglich Ausscheidung und Retention körperfremden Eiweisses die Art und Weise der Zufuhr eine wesentliche Rolle spielt; denn während bei intravenöser Zufuhr eine Ueberschwemmung des Blutes und des Gesammtorganismus statthat, findet bei der subcutanen Application eine langsame und allmälige Aufnahme des betreffenden Eiweisskörpers statt: dementsprechend dürfte auch die Abscheidung durch Leber und Nieren in jedem Falle quantitativ mächtig differiren.

Bei der Untersuchung bezüglich des Ueberganges bakterieller Toxine in die Galle stiess ich auf bisher unüberwindbare Schwierigkeiten: die Giftwirkung der Gallensäuren an und für sich und die nach Sieber und Simonovski wohl beträchtliche zerstörende Wirkung der Galle auf Diphtherie- und Tetanustoxin.

Von principieller Bedeutung erscheint mir noch folgender Befund, den ich allerdings erst durch einen einzigen Versuch belegen kann.

Ein junger, 6450 g schwerer Hund erhält 64 ccm Hühnereiweiss intravenös; das am 6. Tage darauf entnommene Blutserum präcipitirte mit Hühnereiweissverdünnungen folgendermaassen:

Eiweiss	1 : 25	Kochsalzlösung	= 2 mm Niederschlag.
„	1 : 50	„	= 1 mm „
„	1 : 100	„	= Scheibchen.

Die gleichzeitig entnommene Galle hingegen ergab mit denselben Einweissverdünnungen folgende Präcipitatsäulen:

1 : 25 = 16 mm
1 : 50 = 9 mm
1 : 100 = 4 mm

Dieser Befund spricht doch dafür, dass beim Auftreten der reactiven Antikörper im Blute auch diese als „körperfremde Stoffe“ durch die Leber zur Ausscheidung gelangen.

Die recht beträchtlichen Differenzen der Präcipitätsäulchen bei Galle und Blutserum in unserem Falle drängen geradezu zur Annahme, dass erstere zu einer bestimmten Zeit mehr specifisches Präcipitin besitzt als letzteres.

Durch diese mit Eiweisskörpern erhaltenen Resultate erfährt unsere Anschauung über die Thätigkeit der Leber eine Erweiterung.

Wir gewinnen des Weiteren Anhaltspunkte zur Klärung der Thatsachen, dass die Galle bei Typhuskranken und Reconvalescenten specifisch agglutinirt, dass die Galle für eine Anzahl bakterieller Toxine antitoxische Wirkung besitzt und für eine Reihe von Erkrankungen als Heilmittel mit Erfolg in Verwendung gezogen werden konnte (Koch).

Doch sind zum abschliessenden Urtheile in diesem Fragencomplexe noch weitere und eingehendere Untersuchungen nothwendig.

V.

Salomonsen und Madsen haben beobachtet, dass Pilocarpininjectionen den Antitoxingehalt des Blutserums eines activ immunisirten Pferdes um 100—200 pCt. zu erhöhen vermochten, welche Anreicherung allerdings nur 1—2 Stunden währte; eine Herabsetzung des bestehenden Antitoxingehaltes durch Atropinanwendung gelang nicht.

Die Autoren griffen deshalb zu dem die Secretionsvorgänge stark anregenden Pilocarpin und seinem Antagonisten, dem Atropin, weil man im Sinne der Seitenkettentheorie die Bildung specifischer Antikörper als eine celluläre Reaction, als eine Secretion specifischer Zellbestandtheile und Zellproducte auf specifische Reize hin auffasst.

Funk prüfte den Einfluss von Pilocarpin und Atropin auf den Gehalt des Blutes activ immunisirter Thiere an Agglutininen und Präcipitinen.

„Bereits $^1/_2$ Stunde nach der Injection zeigt sich ein deutlicher Anstieg, nach $^1/_2$—1 Stunde ist der günstigste Zeitpunkt, — in einem Falle stieg der Gehalt an Agglutininen um 500 pCt. — dann fällt die agglutinirende Kraft rapide, um bereits nach $1^1/_4$ Stunde nur noch 100 pCt., nach 2 Stunden noch 30 pCt. Steigerung zu zeigen; nach 4—6 Stunden ist ein Unterschied mit dem vor der Injection entnommenen Blute nicht mehr zu erkennen."

Bei den Präcipitinen war die Steigerung nicht so hoch und verschwand auch innerhalb zweier Stunden.

Funk erreichte bei activ immunisirten Thieren, deren bakterieller Agglutinationstiter auf Null gesunken war, durch Pilocarpininjectionen wieder deutlich positive Werthe.

Eine Anreicherung des Blutes an Präcipitinen rufen nun auch Glaubersalzverabreichungen an mit Eiweisskörpern injicirten Thieren in einer gewissen Phase der Antikörperbildung hervor, wovon ich mich in 4 Versuchen überzeugen konnte, von denen folgender ausführlicher mitgetheilt sei.

Ein 7600 g schwerer Hund erhielt 76 ccm Hühnereiweiss; Blutentnahme am 6. Tage darauf.

Das Serum präcipitirt mit Hühnereiweissverdünnungen folgendermaassen:

Hühnereiweiss	1:25	physiol. Kochsalzlösung	=	2 mm Niederschlag
„	1:50	„ „	=	$^3/_4$ „ „
„	1:100	„ „	=	Scheibchen.

Das am 7. Tage nach der Eiweisszufuhr entnommene Blut ergab 22,8 pCt. Trockensubstanz, das Blutserum präcipitirte die Eiweissverdünnungen in gleicher Stärke wie oben.

12. 6. 06. Durch eine 4 malige Verabreichung von je 120 ccm einer 20 proc. Glaubersalzlösung mittelst Magensonde wurden reichliche dünnflüssige Entleerungen hervorgerufen. Das Thier kann seinen Durst nach Belieben stillen.

13. 6. 06. Das 4 Stunden nach der letzten Glaubersalzzufuhr entnommene Blut bietet 23,9 pCt. Trockensubstanz. Das Serum präcipitirte mit Hühnereiweissverdünnungen folgendermaassen:

1:25 = 8 mm Niederschlag
1:50 = 4 „ „
1:100 = 2 „ „

18. 6. Das Thier wiegt 7250 g; das heute entnommene Blut zeigt 23,1 pCt. Trockensubstanz und giebt mit Hühnereiweissverdünnungen folgende Niederschläge:

1:25 = 2 mm
1:50 = $1^1/_4$ „
1:100 = ein Scheibchen.

Die wiederholte Zufuhr von Glaubersalz rief wohl Abführwirkung hervor, hatte aber keine Steigerung des Präcipitingehaltes zur Folge.

26. 6. Das heute entnommene Blut weist 22,7 pCt. Trockensubstanz auf, sein Serum präcipitirt mit Hühnereiweissverdünnungen nunmehr folgendermaassen:

1:25 = Scheibchen
1:50 = 0
1:100 = 0

Ganz ähnlich verliefen 3 weitere analog durchgeführte Versuche mit Hunden. Die Zunahme des Blutserums an Präcipitin durch Glaubersalzeinfluss betrug immer das 3—4 fache der ursprünglich vorhandenen.

Als Folge einer Bluteindickung können wir diese Präcipitinanreicherung nicht deuten; die Vermehrung der Trockensubstanz des Blutes betrug in meinen Fällen nur 1—$1^1/_2$ pCt. und es ist möglich, dass diese Zunahme eine Folge der Abführwirkung des Natronsulfates ist.

Es muss derzeit unentschieden bleiben, ob diese Präcipitinvermehrung der Ausdruck einer gesteigerten Production desselben an seinen Bildungsstätten oder aber die Folge einer gesteigerten Loslösung und Wegschwemmung aus seinen Bildungsstätten ist.

Ich neige letzterer Annahme zu, denn es ergab sich in meinen Versuchen, dass diese Anreicherung des Blutes mit Präcipitin durch Glaubersalz auf die Phase seiner stärksten Bildung im Organismus i. e. den aufsteigenden Schenkel der Präcipitinbildungscurve beschränkt ist; im absteigenden Schenkel schafft Glaubersalz absolut präcipitirende Wirkung des Blutes herbei.

Es liess sich weiter feststellen, dass diese Glaubersalzwirkung nur bei activ behandelten Thieren, die sich im Zustande einer Antikörperbildung befinden, eintritt; auf natürlich vorhandene Hämolysine — ich prüfte Hundeblutserum auf Kaninchenerythrocyten — zeigte Glaubersalz keinen vermehrenden Einfluss.

Es bot sich mir bisher nicht Gelegenheit, weitere Versuche rücksichtlich der Einwirkung des Glaubersalzes auf baktericide Substanzen, die Alexine im weiteren Sinne durchzuführen.

Sollte Glaubersalz bei mit bakteriellen Giften immunisirten Thieren gleichfalls Anreicherung an Antitoxinen herbeiführen, dann käme der Feststellung dieser Thatsache in der Praxis der Gewinnuung höherwerthiger Antitoxine ganz gewiss eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu.

Durch meine Untersuchungen, die in mancher Richtung unvollendet bleiben mussten, hat sich ergeben, dass die therapeutische Wirkung der Mittelsalze zwar nicht einfach durch das Moment der abführenden Wirkung erschöpft sein dürfte, ihnen aber eine sonstige indirecte „blutreinigende" antitoxische Wirkung nur in geringem Umfange zukommt.

Wenn wir erwägen, dass eine Reihe von Abführmitteln vielleicht weiter ganz besonders durch das Herbeiführen einer örtlichen Hyperämie im Sinne Bier's bei gewissen Erkrankungen günstig wirken, so ergiebt sich wohl die Nothwendigkeit, die Energie der intracellulären Darmschleimhautfunction unter Einfluss der verschiedenen Abführmittel zu prüfen, um über die Berechtigung zur Anwendung dieser Substanzgruppe neue Anhaltspunkte zu gewinnen.

Literatur.

Köhler, Handbuch der physiol. Therapie. 1876. S. 446. — v. Liebig, Poisseuille, Aubert, Buchheim, Wagner, cit. nach Leubuscher, Virchow's Archiv. 1880. Bd. 104. S. 435. — Brieger, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 1878. Bd. 8. S. 355. — Schmiedeberg, Pharmakologie. 1902. — L. Herrmann, Lehrbuch der Physiologie. 1882. S. 109. Arch. f. d. ges. Physiol. 1890, 46. S. 93. — E. Rost, Deutsche Klinik. 1902. Bd. I. S. 144. — Tusoni und Marfori. Ref. Fortschr. d. Med. 1895. Bd. I. S. 432. — Hamburger, Ref. Fortschr. d. Med. 1892. Bd. I. S. 458. — Mac Callum, Archiv f. Phys. Bd. 104. S. 421. — Sieber und Schoumoff Siemonovski, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1902. Bd. 36. S. 244. — Neumeister, Lehrb. d. physiol. Chemie. 1897. S. 301. — R. Stern, Virchow's Archiv. 1891. Bd. 123. S. 33. — Gürber u. Hallauer, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 45. S. 373. 1904. — Salomonsen u. Madsen, Comptes rendus. 1898. — C. Funk, Inaug.-Diss. Würzburg 1905.

LIV.

Zur Technik der Eck'schen Fistel.

Von

Dr. med. **N. Guleke,**
Assistent der Königl. chirurgischen Univ.-Klinik Berlin.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Die Ausschaltung der Leber durch Ableitung des Pfortaderblutes in die untere Hohlvene ist zuerst von Dr. Eck experimentell ausgeführt und von ihm 1877 im Journal für Kriegsmedicin beschrieben worden. Eck stellte zu diesem Zwecke eine seitliche Anastomose zwischen den genannten Gefässen her, die nach ihm den Namen der Eck'schen Fistel erhielt, und unterband die Pfortader dicht vor ihrem Eintritt in die Leber. Auf die klinischen und chemisch-pathologischen Erscheinungen, die im Gefolge dieses Versuches auftraten, sei hier nicht näher eingegangen, nur der Methodik sei ganz kurz gedacht.

Zur Herstellung der Anastomose werden, genau wie bei der seitlichen Darmanastomose, die Vena portae und Vena cava miteinander durch eine vordere und eine hintere Nahtreihe, die einen elliptischen Bezirk der Venenwände zwischen sich fassen, vernäht und zwischen diesen Nähten die Venenwände längs aufgeschnitten, so dass dadurch die Communication zwischen beiden Gefässen hergestellt ist. Eck und Stolnikow, der einige Jahre später die Versuche wiederholte, benutzten dabei besonders construirte kleine Scheeren, deren Branchen in lange feine Silberdrähte ausliefen. An den Spitzen der letzteren waren kleine, gebogene Nadeln angelöthet. Diese Scheeren wurden nach Anlegung der ersten, hinteren Nahtreihe in die Venen eingestochen und darüber die zweite Nahtreihe angelegt und bis auf die letzte, am distalen Winkel, also scheerenwärts gelegene Naht geknüpft. Nun wurden die Silberdrähte angezogen, die Scheere kam dadurch mit ihren Branchen in die Venen, deren Wand wurde durchschnitten, die Scheere herausgezogen und darauf die letzte Ligatur geknüpft. Diese Scheere hat indessen den Nachtheil, wie schon Pawlow und Massen hervorhoben, dass sie sich leicht bogen, ohne die Venenwände zu durchschneiden, wodurch der Versuch oft missglückte. Die genannten Autoren gaben daher der Scheere eine andere Construction (cf. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 32. Bd. Taf. VIII. Fig. 5) und führten sie, da sie ohne Handgriffe war, nicht mehr aus der Einstich-

stelle zurück, sondern zogen sie an den Silberdrähten durch die entstandene Oeffnung der Venenwände und an der gegenüberliegenden Ecke der Nahtreihen heraus.

Diese Methode ist nun, abgesehen von ganz unbedeutenden Modificationen, bis heute die gebräuchlichste bei Herstellung der Eck'schen Fistel. Queirolo hat zwar ein auf anderen Principien beruhendes Verfahren angegeben, indem er Vena cava und portae durchschneidet und das periphere Ende des Pfortaderstammes mit Hülfe eines Glasrohres in den centralen Stumpf der Cava einführt, doch ist dieses Verfahren, wie neuerdings Rothberger und Winterberg ausführten, technisch schwieriger und mit unangenehmen Folgeerscheinungen verknüpft, die an sich leicht einen schnellen Tod des Versuchsthieres herbeiführen. Daher ist die von Massen und Pawlow angegebene Methode entschieden vorzuziehen, doch hat auch sie einige Mängel. Zunächst ist die dabei verwendete Scheere ein ausserordentlich difficiles und zerbrechliches Instrument, da die Silberdrähte nur zu leicht an der Löthstelle abbrechen. Das Herausziehen der Scheere aus dem proximalen Ende der Naht macht oft, besonders bei Hunden mit engerer Thoraxapertur, grosse Schwierigkeiten, da man schwer an der Leber und am Rippenbogen vorbeikommt und beim Aufbiegen und zu steilen Herausziehen der Instrumente die oberen Nähte leicht zerreisst und dadurch eine tödtliche Blutung herbeiführt. Das Durchziehen der Scheere durch die Venen ist ferner ein ziemlich rohes Verfahren, bei dem Zerrungen, Quetschungen und Zerreissungen der Intima und der gesammten Venenwände unvermeidlich sind, was wiederum leicht zu Thrombenbildung führen kann. Endlich ist die Blutung aus der Ein- und Austrittsstelle der Scheere doch eine ziemlich beträchtliche, da die Lücke zwischen den Nähten für das hindurchpassirende Instrument eine verhältnissmässig grosse sein muss.

Gelegentlich einer Versuchsreihe, die ich mit dem Assistenten der II. medic. Klinik, Herrn Dr. von Bergmann, anstellte, und die die Ausschaltung der Leber zum Ziele hatte, bin ich nun auf ein Verfahren gekommen, das die oben genannten Nachtheile nicht besitzt und sich, wie ich glaube, vor allen übrigen Methoden durch die Einfachheit seiner Ausführung auszeichnet. Ich versuchte anfangs, die Gefässanastomose unter temporärer Abklemmung der beiden Venen mit Hilfe der Höpfner-schen Arterienklemmen, also unter Blutleere, herzustellen, doch misslangen diese Versuche infolge Verklebung der Wundränder und die Thiere gingen im Collaps unter dem Bild der Pfortaderthrombose zu Grunde. Diese Methodik hat ausserdem noch den Nachtheil, dass der Operateur durch die Klammern, zwischen denen man wenig Platz hat, und die ein genaues Adaptiren der Venenränder erschweren, ziemlich behindert ist, und dass ausserdem die fast einstündige Absperrung der Vena portae und cava inf. einen schweren Collaps hervorruft, aus dem die Thiere sich schwer erholen, wie das Rothberger und Winterberg gegen die Methode von Queirolo ins Feld führen. Ich kam deshalb bald wieder zu dem ursprünglichen Eck'schen Verfahren zurück, doch ergab die Benutzung der Scheere mit den Silberdrähten auch kein befriedigendes Resultat, wie oben näher ausgeführt. Ich machte daher den Versuch, statt dieses zer-

brechlichen, schwer zu handhabenden Instrumentes eine einfache kleine, gerade Scheere mit schmalen Branchen von 3 cm Länge zu benutzen, deren Spitzen scharf geschliffen und deren Griffe zweimal über die Fläche gebogen sind, wie nachfolgende Abbildung zeigt. Diese Scheere versagt nie und ihre Handhabung ist eine denkbar einfache. Es werden zunächst beide Nahtreihen vollständig angelegt und geknüpft, nur die beiden letzten, caudalwärts gelegenen Nähte der oberen ventralen Reihe werden noch nicht geknüpft, sondern ihre Schlingen zwischen den Einstichen in den Venenwänden vorsichtig hervorgezogen, so dass die Scheere unter ihnen hindurchgeführt werden kann. Nun zieht man an den noch nicht abgeschnittenen Fadenenden der oberen Nahtreihe die Venenwände etwas hervor und spannt sie dadurch gleichmässig und glatt an, führt die Scheere vom caudalen Ende her in den Winkel zwischen den zusammengenähten Venen unter die beiden letzten Nähte und sticht ihre etwas geöffneten Branchen, etwa der vorletzten Naht entsprechend, durch die Venenwände in das Lumen der beiden Gefässe, so dass die rechte Branche in die Vena portae, die linke in die Vena cava eindringt. Da durch den Zug an den Fäden der oberen Nahtreihe die Venenwandungen ziemlich stark



$^2/_3$ nat. Grösse.

gespannt sind, weichen sie nicht aus, und bei einiger Achtsamkeit gelingt es daher leicht und sicher, sie an entsprechenden Stellen zu durchbohren. Erleichtert wird dieser Akt der Operation noch dadurch, dass er sich gewöhnlich noch unter Controlle des Auges ausführen lässt. Nun schiebt man die Branchen der Scheere so weit vor, wie es die Grösse der gewünschten Oeffnung nöthig macht, drückt sie zusammen, wodurch die zusammenliegenden Wandungen der Cava und Porta durchschnitten werden, was ohne Schwierigkeiten gelingt, zieht die Scheere schnell zurück und knüpft die beiden letzten Ligaturen. Dann steht, wenn die Nähte richtig angelegt sind, jede Blutung ohne Weiteres. Da die Scheere bei ihrem Einführen in die Venen selbst als Tampon wirkt, kann man bis zum Moment des Durchschneidens der Gefässwände in aller Ruhe und frei von jeder Blutung arbeiten. Erst beim Zusammendrücken der Scheere kommt es zur Blutung, die aber bei der Schnelligkeit, mit der sich der Rest der Operation beenden lässt, in wenigen Secunden zum Stehen gebracht wird, um so mehr, als meist schon das Knüpfen der vorletzten Naht dazu genügt.

Man kann auf diese Weise sehr schnell und schonend operiren. Während bei den früheren Methoden die Einführung der Silberdrähte, ob sie nun vor Ausführung der oberen Nahtreihe (Eck, Stolnikow, Massen und Pawlow) oder nach ihr (Rothberger und Winterberg) eingeführt wurden, doch einige Schwierigkeiten machte und den Operateur

unter Umständen recht lange aufhielt, können hier alle Nähte bequem und ohne Störung fertig angelegt resp. geknüpft werden. Man hat dabei, wie übrigens bei den anderen Verfahren auch, nur darauf zu achten, dass das von den beiden Nahtreihen begrenzte Gebiet auf der einen Seite lang genug für die gewünschte Anastomose ist, auf der anderen Seite aber nicht zu breit wird. Denn die Schnittränder werden um so weiter auseinanderweichen, das Lumen der Anastomose infolge der Spannung der Gefässwände um so breiter klaffen, je näher die beiden Nahtreihen zusammenliegen, während bei zu breiter Fixation der elastische Zug der Gefässwände ein zu geringer ist und ausserdem der zwischen Nahtreihe und Schnittrand gelegene Theil der Gefässwand infolge seiner Breite leicht zu einem Klappenverschluss der Anastomosenöffnung und Thrombosirung derselben führen kann. Freilich muss man sich hüten, die Nahtreihen einander zu sehr zu nähern. In einem derartigen Fall kommt man leicht mit der Scheere in oder über die hintere Nahtreihe hinaus, und das Thier verblutet sich, wie es mir einmal passirte. Gegenüber dem Durchziehen des Instrumentes nach Massen und Pawlow besteht, abgesehen von den viel geringeren technischen Schwierigkeiten, darin ein Vorzug dieses Verfahrens, dass die zum Schluss erfolgende Blutung nur an einer Stelle auftritt, und nicht an beiden Enden der Anastomose. Dadurch ist der Blutverlust ein wesentlich geringerer und seine Beherrschung viel leichter. Ausserdem aber, und das scheint mir für den späteren Ausgang der Operation besonders wichtig, werden Quetschungen und Zerrungen der Anastomosenränder, wie sie beim Durchziehen unvermeidlich sind, ganz vermieden, man erhält bei richtiger Ausführung stets gradlinige, glatte Wundränder. Ebenso ist das Verweilen von Fremdkörpern im Gefässlumen gegenüber den anderen Methoden auf ein Minimum beschränkt — beides Momente, die bei der Entstehung von Thromben im Operationsgebiet sicher eine wichtige Rolle spielen und wohl oft den Verschluss der mühsam hergestellten Oeffnung direct oder indirect herbeiführen. Endlich hängt das Gelingen der Operation nicht mehr von dem guten Functioniren und der Haltbarkeit eines complicirten Instrumentes ab, sondern lediglich von der Geschicklichkeit und Uebung des Operateurs, an den dabei allerdings einige Anforderungen gestellt werden. Doch dürfte bei einiger Uebung die Einführung der Scheere, besonders wenn man sich die Venen dabei richtig an den Fäden fixirt und anspannt, nicht annähernd die Mühe machen, wie die der Silberdrahtscheeren. Da man beim Einführen der Scheere ausserdem ohne Blutung operirt, kann man sich auf den Branchen vorher markiren, wie lang die Anastomose werden soll, und braucht sie nur so weit vorzuschieben. Damit ist das blinde Operiren auf ein Minimum reducirt.

Ich habe im Ganzen 10 Hunde nach dieser Methode operirt. Bei dem ersten Thiere wurde durch falsches Einführen der Scheere die Vena cava gar nicht eröffnet, bei einem anderen gerieth durch zu enges Aneinanderrücken der Nahtreihen der Schnitt über den Bereich der hinteren Nahtreihe hinaus, so dass das Thier aus der dadurch entstandenen Oeffnung sich verblutete. 3 Thiere gingen trotz anatomisch gelungener Operation unter dem Bilde der Pfortaderthrombose infolge Thrombenverschlusses

der Anastomose in 3—30 Stunden zu Grunde, die übrigen 5 Hunde überstanden aber den Eingriff wochenlang und zeigten später bei der Section sämmtlich gut gelungene Anastomosen mit glatten Rändern ohne Auflagerungen und keinerlei Stauungserscheinungen im Gebiet der Pfortader. Während Massen und Pawlow etwa $^2/_3$ ihrer Versuchsthiere verloren, betrug die Mortalität bei Rothberger und Winterberg nur etwa 50 pCt., ein Procentsatz, der auch für meine Versuche zutrifft. Indessen darf man daraus auf die Leistungsfähigkeit der Methode noch keinen Schluss ziehen. Denn wie wichtig für das Gelingen dieser Versuche die Uebung der Technik ist, kann man daraus ersehen, dass nach den ersten drei misslungenen Versuchen zwei hintereinander glückten; dann trat in den Versuchen eine Pause von $^1/_4$ Jahr ein, und bei Wiederaufnahme derselben hatte ich anfangs wieder zwei Misserfolge, dann hintereinander drei gutgelungene Resultate. Ich glaube daher, dass bei einer grösseren Versuchsreihe und sicher eingeübter Technik bedeutend bessere Resultate erzielt werden können und dass daher diese Methode als die einfachste und sicherste zur Ableitung des Pfortaderblutes in die Vena cava empfohlen werden kann.

Literatur.

1) Eck, Militär-medic. Journal. 55. Jahrg. Bd. 130. 1877.
2) Stolnikow, Die Stelle der Vv. hepaticarum im Leber- und gesammten Kreislauf. Arch. f. d. gesammte Physiol. 28. Bd. 1882. S. 255.
3) Massen u. Pawlow, Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene u. der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 32. Bd. 1893. S. 161.
4) Queirolo, Moleschott's Untersuchungen. Bd. 15. 1895. S. 228. (Citirt nach Biedl u. Winterberg.)
5) Rothberger u. Winterberg, Ueber Vergiftungserscheinungen bei Hunden mit Eck'scher Fistel. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. 1. Bd. 1905. S. 312.

LV.

Aus der Hydrotherapeutischen Anstalt der Universität.

Ueber quantitative Jodbestimmungen im Urin. Letzte Bemerkung zu der Kellermann'schen Arbeit.

Von

M. Krause.

Im 2. Heft Bd. III dieser Zeitschrift hat G. Wesenberg-Elberfeld sich genöthigt gesehen, auch noch seiner Meinung Ausdruck zu geben in Betreff der Genauigkeit der Kellermann'schen Methode. Wir sind dem Herrn Wesenberg sehr dankbar, dass er, zwar unfreiwillig, die Vorzüglichkeit der Kellermann'schen Methode hervorhebt. Wesenberg hat nämlich, wie auch zuletzt Kellermann, Jodthion (siehe S. 368, 369) angewandt und bei der Veraschungsmethode mehr Jod gefunden, als nach der Kellermann'schen Methode. Welch' ein Wunder! Dass man nach der Kellermann'schen Methode nicht Jod bei organischen Verbindungen bestimmen kann, wo das Jod festgebunden ist, wie im Jodthion oder im Jodoform, war für Jeden, der mit der Chemie nicht auf dem Kriegsfuss lebt, selbstverständlich. — Es kam bei der Kellermann'schen Arbeit darauf an, dasjenige Jod zu bestimmen, welches vom Körper resorbirt worden ist und als Jodalkali, resp. eventuell als labile organische Jodverbindung wieder ausgeschieden wird (siehe Marung'sche Arbeit l. c.).

Wenn nun die jetzt „allgemein übliche" Veraschungsmethode so genau ist, wie Wesenberg und Heffter behaupten, dann ist ja trotzdem noch die Kellermann'sche Methode auch für die Herren Heffter und Wesenberg brauchbar, da diese nur resorbirtes Jod (Jod aus Jodalkali, resp. Marung'sche Jodverbindungen) bestimmt. Die Differenz der beiden Methoden giebt also an, wieviel vom Jodthion procentualiter gespalten und resorbirt worden ist; und darauf kommt es an, nicht wieviel Jodthion überhaupt dem Körper zum Theil unnütz zugeführt und und unausgenützt wieder ausgeschieden ist. Die „genaue" Veraschungsmethode ist s. Z. von Blum und später noch von Anderen angezweifelt. Interessant ist, dass auch Wesenberg, nachdem er die Genauigkeit der „allgemein üblichen" Veraschungsmethode hervorgehoben hat, es für

nöthig hält, auf Seite 368 längere Vorsichtsmassregeln anzugeben, weil sonst leicht Verluste entstehen!

Nun hat Kellermann bei einigen trüben Urinen, um ein schnelleres klares Absetzen des Schwefelkohlenstoffs, der das Jod in Lösung enthält, zu ermöglichen, die Trübung mit aufgeschwemmtem Aluminiumhydroxyd niedergerissen, filtrirt und quantitativ ausgewaschen.

Herr Wesenberg hat auf Seite 371, 372, um die Methoden besser prüfen zu können, auch einmal Jodalkali angewandt, hat aber immer Aluminiumhydroxyd zugesetzt, manchmal erst gleich im Urin nach eigenartiger Methode Aluminiumhydroxyd dargestellt, dann wahrscheinlich den Niederschlag nicht ausgewaschen (es ist nicht erwähnt). Sodann hat Herr Wesenberg das Jod nicht, wie Kellermann, colorimetrisch, sondern irgendwie titrimetrisch bestimmt, trotzdem hält sich aber Herr Wesenberg für berechtigt, aus diesen so gefundenen Zahlen die Kellermann'sche Methode für ungenau oder ungenauer als die Auten'sche zu bezeichnen.

Gegen eine solche Art, die Arbeitsmethoden Anderer nachzuprüfen, muss auch an dieser Stelle energisch Front gemacht werden.

LVI.

Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité in Berlin.

Ueber die Inoskopie.

Von

Dr. **Hugo Pribram.**

Seit Jousset[1]) in der Inoskopie eine neue Methode gefunden hat, in den verschiedenen Körperflüssigkeiten spärlich vorhandene Bakterien nachzuweisen, sind nur wenige Erfahrungen über die Brauchbarkeit dieser Methode mitgetheilt worden.

Die Inoskopie — auf die Technik kommen wir später zurück — besteht im Princip darin, dass man die betreffende Flüssigkeit, z. B. Blut, gerinnen lässt, dann das Fibrin durch Magensaft löst und den Satz, der sich beim Centrifugiren dieser Lösung bildet, mikroskopisch untersucht.

Es erscheint, rein theoretisch betrachtet, sehr einleuchtend, dass die früher in einem grösseren Flüssigkeitsvolumen suspendirten Bakterien, nunmehr auf einen geringeren Raum zusammengedrängt, der Beobachtung viel leichter zugänglich sein müssen. Die Frage ist bloss, ob diese Methode auch praktisch diesen Erwartungen entspricht und für die klinische Diagnostik am Krankenbett eine Rolle zu spielen geeignet ist.

Die Resultate, die Jousset selbst mit seiner Methode erhalten hat, sind folgende:

Bei 23 Fällen von Pleuritis 23,
„ 12 „ „ Peritonitis 8,
„ 2 „ „ Arthrit. gonorrh. 2 positive Resultate bei der Untersuchung der betreffenden Flüssigkeit,
„ 35 „ „ Tuberc. pulm. 11 positive Resultate bei der Untersuchung des Blutes,
„ 2 „ die vorher klinisch für eine typhöse Erkrankung gehalten worden waren, wurde acute Miliartuberculose diagnosticirt.

1) Jousset, Semaine méd. 21. 1. 03. — Arch. de méd. exp. 03. 2. — Sem. méd. 14. 11. 04. — Journ. de phys. et de path. gén. Sept. 04.

Was die Lungentuberculose betrifft, so ergaben sich hauptsächlich bei den acuten Fällen, ferner bei solchen mit constantem oder irregulärem, nicht aber remittirendem Fieber, ferner mit heftiger Dyspnoe ohne entsprechenden localen Lungenbefund und besonders bei gleichzeitiger Albuminurie positive Resultate.

Auch von anderen französischen Autoren[1]) werden ähnliche Beobachtungen mitgetheilt. So fanden Courmout und Hügel unter 11 Pleuraexsudaten 2 mal, Lesieur und Gary bei 2 tuberculösen Rindern und 4 tuberculösen Meerschweinchen keinmal, nach intravenöser Einspritzung von Bacillen beim Kaninchen unter 2 Fällen einmal, bei 5 Fällen menschlicher Tuberculose 2 mal Tuberkelbacillen im Blute.

In der deutschen Literatur sind mir bloss die Arbeiten von Löwenstein[2]) und von Körmöczi und Jassniger[3]) bekannt.

Ersterer bringt eine ausführliche Zusammenstellung der bisherigen Resultate anderer Untersucher ohne eigene einschlägige Beobachtungen und ohne eine Kritik des Verfahrens.

Die beiden ungarischen Forscher theilen eigene Erfahrungen mit, halten die Methode für brauchbar, aber mit Fehlerquellen behaftet, auf die noch weiterhin einzugehen sein wird. Ihre Beobachtungen erstrecken sich auf 8 Fälle von Pleuraexsudat (2 positive Ergebnisse), 4 Fälle von Organtuberculosen (Leichenblut einmal bacillenhaltig), 2 Fälle von peritonealem Erguss (beide Mal negatives Ergebniss).

So weit die Angaben, die in der Literatur zu finden sind.

Es erscheint schwierig, einzig und allein gestützt auf diese spärlichen Mittheilungen, sich ein Urtheil über die Leistungsfähigkeit und Brauchbarkeit der Inoskopie zu bilden, zumal die Zahl der positiven bezw. negativen Erfolge je nach der Auswahl der untersuchten Fälle variirt.

Es dürfte daher nicht ganz werthlos sein, einige eigene, wenn auch leider nicht allzu reichliche Beobachtungen mitzutheilen, die vielleicht geeignet sind, einen kleinen Beitrag zur Beurtheilung dieser, wir wollen es gleich vorwegnehmen, ganz brauchbaren Methode zu liefern.

Was vor allem die Technik betrifft, so haben wir uns ziemlich streng an die Angaben Jousset's gehalten, der seit seinen ersten Publicationen das Verfahren nicht unwesentlich geändert und uns seine neuen Modificationen in der liebenswürdigsten Weise brieflich zur Verfügung gestellt hat.

Es wurde folgendermassen verfahren.

Dem Patienten wurde etwas Blut durch Venaesectio entnommen. Wir zogen den Aderlass in dieser Form der für bakteriologische Zwecke sonst empfehlenswertheren Venaepunctio mit Ansaugung des Blutes vor, da einerseits das schonendere und schnellere Verfahren bei den ohnehin geschwächten Patienten angezeigter ist, andererseits bei Untersuchung

---

1) Eine ziemlich ausführliche Zusammenstellung der einschlägigen Literatur siehe den Aufsatz von Löwenstein (Zeitschr. f. Tubercul. u. Heilstättenw. VII. 6), nach dem auch folgende Literaturangaben citirt sind.

2) Löwenstein, a. a. O.

3) Körmöczi u. Jassniger, Deutsche med. Wochenschr. 1904. 10.

auf Tuberkelbazillen — und um diese handelte es sich in der Regel — Verunreinigungen aus der Luft, von der zuvor desinficirten Haut u. dergl. weniger zu befürchten sind. Im Uebrigen wurde freilich mit möglichster Asepsis gearbeitet. Das Blut wurde in sterilisirten Eprouvetten aufgefangen und in den mit Wattepfropf verschlossenen Gefässen bis zum Eintritte der Gerinnung stehen gelassen. Nun wurde das Gerinnsel mit einem ausgeglühten Platinspatel von der Glaswand abgelöst und auf eine über ein leeres Becherglas gebreitete ausgekochte Compresse gebracht.

Nach möglichst vollständiger Zerkleinerung wurde das Blutcoagulum mit sterilem, destillirtem Wasser so lange gewaschen, bis dasselbe ziemlich farblos abfloss.

Das derart von allem Serum und auch grösstentheils vom Blutfarbstoffe gereinigte Gerinnsel kam nun zusammen mit etwa 10 ccm künstlichen Magensaftes in einen etwa 50 ccm fassenden Erlenmeyer-Kolben.

Die Verdauungsflüssigkeit wurde Jousset's Angaben entsprechend folgendermassen bereitet:

Erst wurde die Lösung I, bestehend aus: Pepsin 2 g, Glycerin 10 ccm, Aq. dest. 10 ccm dargestellt.

Dabei sei hervorgehoben, dass das Pepsin — wir verwendeten, um sicher ein wirksames Präparat zu haben, das von Jousset angewandte und uns empfohlene Pepsin, das von Chassaing u. Co. in Paris bezogen war — sich erst nach längerem Umrühren im Wasser löst.

Die filtrirte Lösung I wurde mit der Lösung II, bestehend aus: HCl 10 ccm, FlNa 3 g, Aq. dest. 1000 ccm vereinigt und das Gemisch beider filtrirt.

Die so gewonnene Verdauungsflüssigkeit wurde im Eisschrank aufbewahrt, hielt sich aber nicht länger als 1—2 Wochen in wirksamem Zustand. Den Process der Fibrinverdauung kann man entweder auf dem Wasserbade bei 50 ° oder, was wir vorzogen, im Brutschranke bei 37 bis 38 ° vollziehen lassen. Hatte sich nach Ablauf von mehreren Stunden nicht alles gelöst, und dies war bei grösseren Butmengen öfters der Fall, so wurde das bisher Gelöste weiter verarbeitet, die noch ungelösten Theilchen dagegen mit neuem Magensaft stehen gelassen. Das gelöste Fibrin wurde in sterilisirten und mit Wattepfropf versehenen Röhrchen centrifugirt, die obenstehende Flüssigkeit, die, soweit ich sie untersuchte, nie Tuberkelbazillen enthielt, abgeschüttet und der Satz nicht, wie es Jousset empfiehlt, nach Gabbet, sondern nach der wohl verlässlicheren Methode von Ziehl-Neelsen gefärbt. Es wurden stets mehrere Präparate dargestellt und alle gründlichst durchgesehen. Wir haben in den obigen Zeilen die Ausführung absichtlich in so breiter und ausführlicher Weise besprochen, da von der genauen Ausführung der Vorschriften die Verlässlichkeit der erhaltenen Resultate abhängt.

Soweit die Methode; nun zu den Ergebnissen!

Um mich zuerst von der Verlässlichkeit des Verfahrens im Allgegemeinen und meiner Technik im Speciellen zu überzeugen, vermengte ich eine Aufschwemmung von Tuberkelbazillen in physiologischer Kochsalzlösung mit frisch entnommenem Kaninchenblut und konnte mit Hilfe der Inoskopie ohne jede Schwierigkeit in jedem Präparate Bacillen finden,

Dagegen war das Resultat negativ bei der Untersuchung des Blutes eines spontan tuberculösen Meerschweinchens, ein Befund, der sich mit dem oben citirten analogen von Lesieur und Gary deckt.

Bei tuberculösen Kranken — es handelte sich um klinisch sicher als solche diagnosticirte Fälle von Lungentuberculose ziemlich fortgeschrittenen Grades — fand sich unter 5 Fällen ein positives, in einem Falle ein zweifelhaftes Ergebniss. Dabei ist zu bemerken, dass alle zur Zeit der Blutentnahme Fieber, die meisten auch Albuminurie hatten. Peritonealflüssigkeit [1]) wurde viermal mit negativem Erfolge untersucht. Es handelte sich jedesmal um Fälle von klinisch diagnosticirter Cirrhosis hepatis mit wiederholten Punctionen und Recidiven. Die Untersuchung von Pleuraexsudat, die wohl klinisch am meisten in Betracht kommen könnte, konnte leider bloss in einem Falle vorgenommen werden und hatte ein negatives Resultat. In diesem Falle von eitriger Pleuritis, bei dem das Exsudat nur sehr wenig Neigung zur Spontangerinnung zeigte, wurde 1. einfach gefärbt nach Ziehl-Neelsen, 2. ebenso gefärbt nach vorherigem inoskopischen Verfahren, 3. dasselbe Verfahren nach vorhergehender Behandlung mit Blut eingeschlagen [2]). In einem sehr interessanten Falle, der klinisch als Miliartuberculose diagnosticirt war, — es war Lungentuberculose und deutliche Zeichen meningealer Reizung vorhanden, wie Nackenschmerzen, Kernig'sches Symptom, Delirien — fand ich im Blute Bacillen, im Liquor cerebrospinalis dagegen nicht. Die Obduction ergab Tuberculosis pulmonum, hepatis, lienis. Die Meningen waren frei.

Im Anschluss daran sei noch erwähnt, dass der Gedanke sehr nahe lag, auch bei anderen Erkrankungen diese Methode zu versuchen.

Es hat auch bereits Jousset 2 Fälle von Arthritis gonorrhoica mit positivem Ergebniss untersucht. Körmöczi und Jassniger fanden in 2 Fällen von Endocarditis ulcerosa und in 2 Fällen von Typhus abdominalis keinmal Bacillen.

Wir selbst haben mehrere Fälle von Processen, die klinisch als höchst wahrscheinlich gonorrhoische diagnosticirt wurden (Pyelitis bei florider Urethritis bei gleichzeitiger Temperatursteigerung), ebenso auch zahlreiche Pneumonien sowohl culturell als auch inoskopisch untersucht und dabei stets negative Resultate erhalten.

Für die Untersuchung auf Kokken erscheint die Inoskopie überhaupt nicht sehr geeignet zu sein, da zwar Stäbchen, nicht aber Kokken sich inmitten des oft ähnlich gefärbten Detritus stets mit Sicherheit erkennen

1) Die Untersuchung von Ascitetflüssigkeit wurde vorgenommen, weil Jousset wiederholt in dem bei Lebercirrhose vorhandenen Bauchfellergusse Tuberkelbacillen nachwies, ein Befund, der ihn zur Vermuthung veranlasste, dass in dieser Richtung oft Fehldiagnosen vorliegen.

2) Jousset empfiehlt bei spontan nicht gerinnenden Flüssigkeiten folgendes Verfahren: Darstellung eines Gemisches von Pferdeblut und 10 proc. ClNa-Lösung zu gleichen Theilen, Centrifugiren, Abschütten der oben befindlichen Flüssigkeitsschicht und Zusatz von dem Gerinnsel zu der fraglichen Flüssigkeit. Wir handelten nach dieser Vorschrift, bloss nahmen wir statt Pferde- Kaninchenblut. Das Verfahren ist ein wenig complicirt und erscheint anch aus anderen Gründen wenig empfehlenswerth.

lassen. Aber auch die Tuberkelbacillen sind oft ziemlich verändert, gequollen, gekrümmt, zerfallen, ohne dass dies der Erkennung unüberbrückbare Hindernisse in den Weg legen würde.

Als Fehlerquellen kommen nach Körmöczi und Jassniger in Betracht:

1. Schlechtes Anhaften der auf den Objectträger gestrichenen Masse, trotz Flammenfixation. Sie empfehlen deshalb Ankleben mit Glycerineiweiss. Wir glauben durch gründliches Vertheilen der Partikelchen, so dass nur eine dünne Belagschicht vorhanden ist, und nachherige Flammenfixation diesem Nachtheil begegnen zu können.

2. Feine Ritze im Objectträger, in die zwar der Farbstoff, aber nicht die Entfärbungsflüssigkeit gelangt, und im Präparat selbst entstandene Risse, die Bacillen vortäuschen; Fehler, die unseres Erachtens schliesslich jedem Ziehl-Neelsen-Präparat anhaften können und die mit der Inoskopie selbst nichts zu thun haben. Uebrigens sind derartige Irrthümer bei einiger Uebung stets vermeidbar. Dasselbe gilt von nicht entfärbten Carbolfuchsinresten.

3. Verwechselung mit Blutfarbstoffkrystallen, die einerseits bei Untersuchung von Exsudaten wegfällt und bei gründlicher Spülung des Coagulums auch bei Blut kaum in Betracht kommen wird.

Touchard nimmt Anstoss an der Forderung Jousset's: en ne poussant pas trop la décoloration, da bei vorsichtiger Entfärbung die Verwechselung mit Pseudotuberkelbacillen möglich wäre, zumal da die Bacillen auch in der Form Abweichungen zeigten.

Dem gegenüber kann bemerkt werden, dass, falls man statt der von Jousset empfohlenen Färbung nach Gabbet die nach Ziehl-Neelsen anwendet und nach kurzer Säureeinwirkung lange mit Alkohol entfärbt, auch dieser Uebelstand so ziemlich vermieden werden kann.

Was die Variationen in der Form der Bacillen betrifft, so sahen wir nur die Fälle für beweisend an, bei denen neben den Missformen auch vereinzelte unveränderte Stäbchen zu finden waren. Bei den genannten Vorsichtsmassregeln ist also die Fehlerquelle kaum grösser, als bei einem gewöhnlichen Sputumpräparat. Wir glauben durch unsere Cautelen vermieden zu haben, Tuberkelbacillen irrthümlich zu finden. Dagegen können wir nicht ausschliessen, dass manche von uns als negativ gedeuteten Befunde bei einer weniger strengen Kritik als positiv oder wenigstens zweifelhaft gedeutet worden wären.

Die einzige Methode, die mit der Inoskopie concurriren kann, ist die Impfung auf Thiere. Jedes dieser beiden Verfahren hat seine Vor- und Nachtheile, die Jousset ausführlich bespricht, dem wir uns im Folgenden vollinhaltlich anschliessen.

Vortheile der Inoskopie:

1. Die Schnelligkeit des Verfahrens.

2. Die Möglichkeit, auch Bacillen von geringer Virulenz nachzuweisen.

3. Die Möglichkeit, auch sehr erhebliche Flüssigkeitsquanta zu verarbeiten.

Dem stehen als Nachtheile gegenüber:

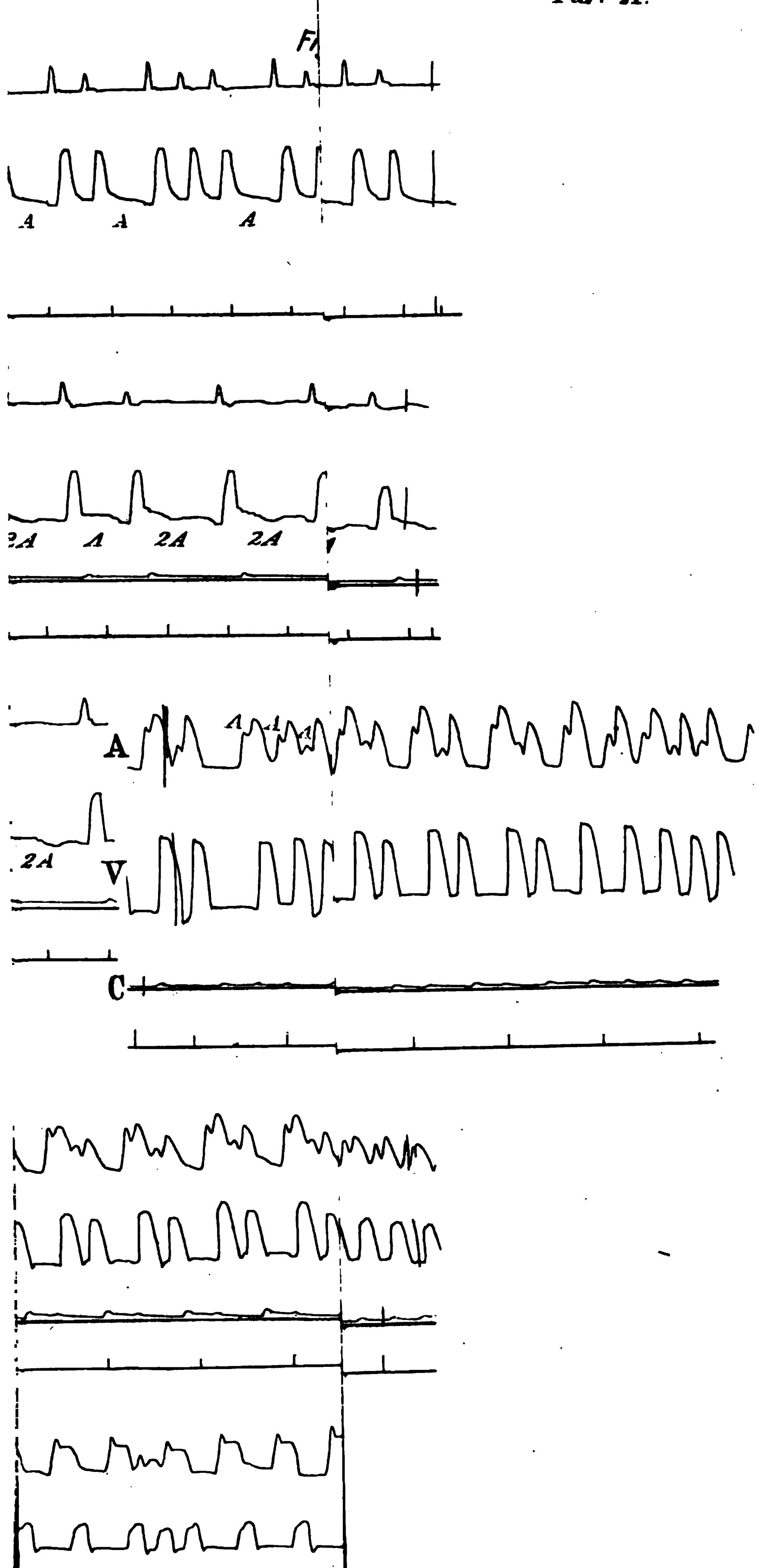
1. Dass in seltenen Fällen beim Waschen Bacillen der Untersuchung entgehen können, ein Uebelstand, den Jousset durch fractionirte Inoskopie vermeidet, eine Procedur, die das ganze Verfahren complicirt.

2. Dass man kein Kriterium für die Virulenz der Bakterien hat.

3. Die mögliche Verwechselung mit anderen säurefesten Bacillen, die aber unseres Erachtens, wie schon schon hervorgehoben, keine grosse Rolle spielen dürfte.

Fassen wir also die fremden, sowie die eigenen Erfahrungen zusammen, so kommen wir zum Ergebnisse, die Inoskopie sei eine leistungsfähige und brauchbare Methode, deren grösster Werth für die klinische Diagnostik wohl in der Untersuchung von Fällen von Miliartuberculose, ferner wohl auch tuberculöser Pleuritis und Peritonitis gelegen sein dürfte.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



A
A
A
2A
A
2A
2A
A
2A
V
C

Fig. 1.

Fig. 2. Fig. 3.

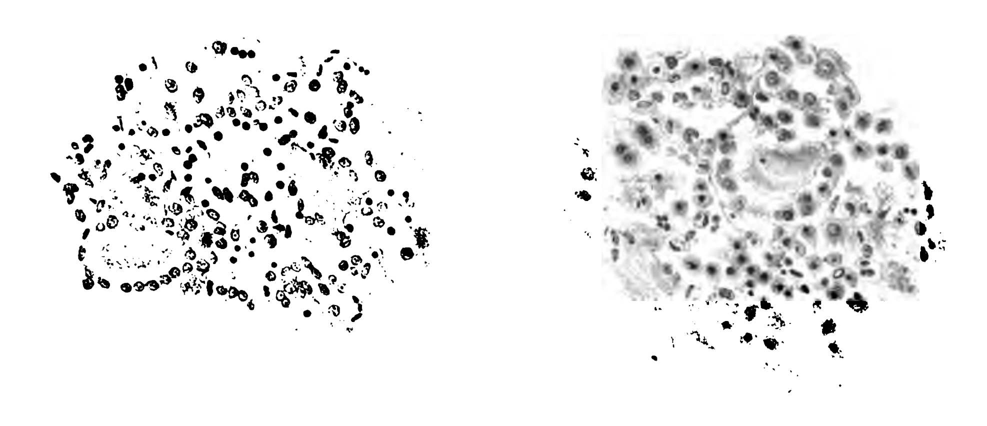
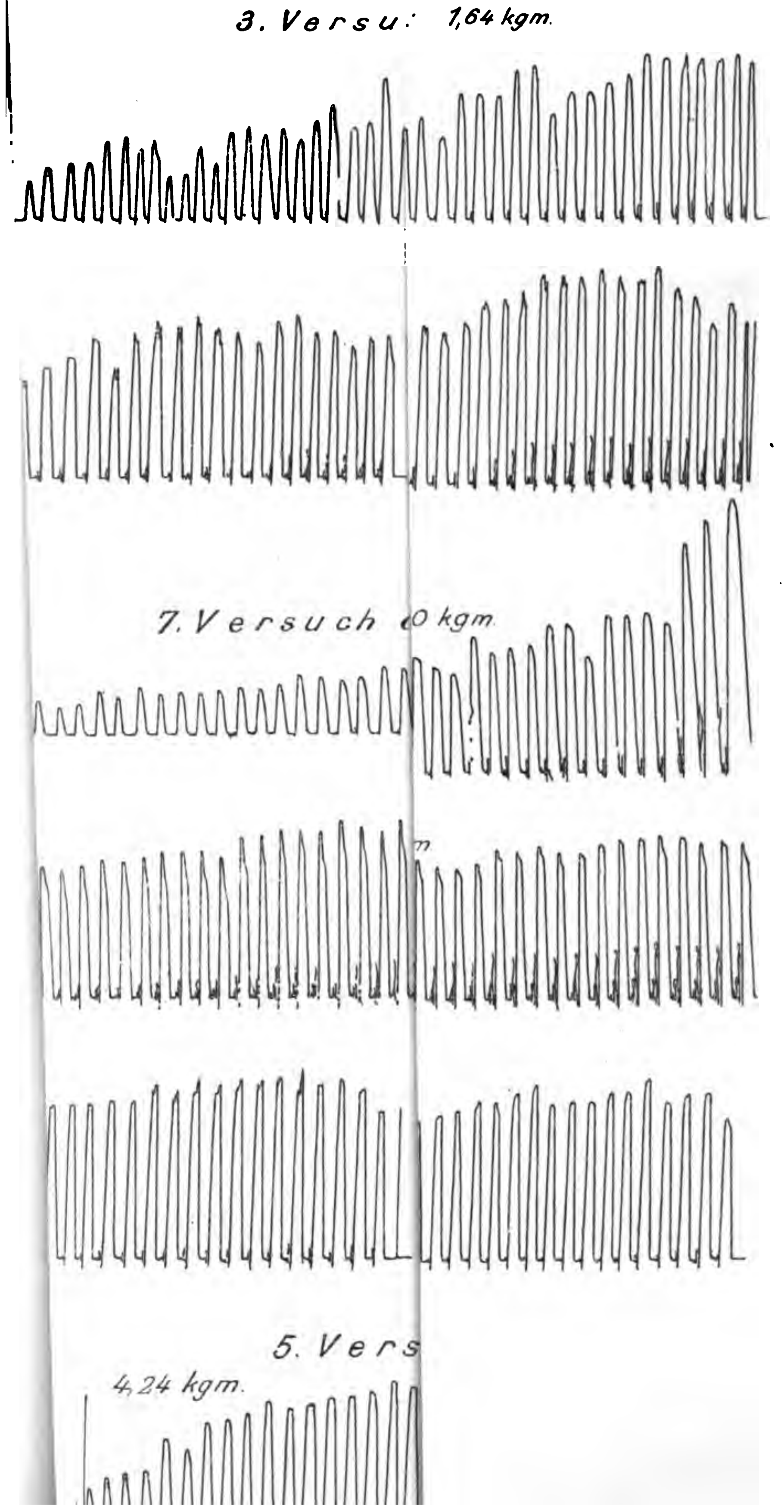


Fig. 4.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11


3. Versu: 1,64 kgm.
7. Versuch 0 kgm.
5. Vers
4,24 kgm.

…h b. 4,8 kgm.

Versuch b.

kgm.

c.

b.

…rsuch d.

1,5 kgm.

14


v.3
1906
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
23659

